Aus dem
Institut für Pathologie
am Universitätsklinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin (Dir.: Prof. Dr. S. Blümcke)

Entwicklung und Anwendung der Rechnerunterstützung durch »Personal-Computer« in der bioptisch-zytologischen Diagnostik am Beispiel der Schilddrüsenzytologie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Joachim Scholman
aus Duisburg
1985

UNIV.
LADIES
SEM.

Aus dem
Institut für Pathologie
am Universitätsklinikum Charlottenburg der
Freien Universität Berlin (Dir.: Prof. Dr. S. Blümcke)

Entwicklung und Anwendung der Rechnerunterstützung durch "Personal-Computer" in der bioptisch-zytologischen Diagnostik am Beispiel der Schilddrüsenzytologie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Joachim Scholman
aus Duisburg

Referent: Prof. Dr. S. Blümcke
Korreferent: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16.4.1985

Inhaltsverzeichnis

A. Einführung
1. Medizinische Diagnostik
2. Die bioptische Diagnostik in der Pathologie
3. "Computer" und medizinische Diagnostik
4. Ausbildung in der klinischen Zytologie
5. Bedeutung morphologischer Einzelkriterien
6. Individuelle Befunddeskription als Problem; Befundarchivierung
7. Erstellung des Befundberichtes
8. Aufgabenstellung und Hypothese der Arbeit

B. Material und Methode
1. Mathematisch-statistische Grundlagen
2. Erhebungsbogen
3. Auflistung der Diagnosen
4. Definition der zytologischen Kriterien
5. Charakterisierung der Diagnosen nach ihren zytologischen Merkmalen
6. Archivierungsprogramm
7. Geräte ("hardware"); Programmierung
8. Aspirationszytologie (Technik und Material; Aufbereitung im Labor; Färbemethode)
9. Praktisches Vorgehen
10. Auswertung der Präparate; Erstellung des Archivbestandes

C. Ergebnisse
1. Zahl der Fälle und Zeitraum der Auswertung
2. Zweijährige Erfahrung der praktischen Anwendung

D. Diskussion
1. Eignung des Verfahrens; Analyse der Diskrepanzen
2. Kritische Anmerkungen zum Verfahren
3. Vorzüge
4. Ausblick

E. Zusammenfassung

F. Literatur

G. Anhang

H. Danksagung

I. Lebenslauf

A. Einführung

1. Medizinische Diagnostik

Unter den ärztlichen Leistungen ist die Diagnose der wichtigste und häufig schwierigste Teil. In der Diagnostik müssen aus der individuellen Situation die allgmeinen Zeichen herausgarbeitet werden, um sie dann auf eine anerkannte Krankheitslehre zu übertragen. In vielen Fällen ist die Diagnose zunächst nicht letzlich sicher ("Wahrscheinlichkeitdiagnose"). Das Ziel aller ärztlichen Maßnahmen sollte es deshalb sein, die Wahrscheinlichkeitsdiagnose zu einer "sicheren" Diagnose zu machen. Zur Vertiefung sei hingewiesen auf die umfassende Darstellung des Themenkreises "Medizinische Diagnostik" von R. GROSS (1979).

2. Die bioptische Diagnostik in der Pathologie

Im Rahmen der medizinischen Diagnostik hat die Ausweitung bioptischer Verfahren in den dreißiger Jahren zu einem weitgehenden Formwandel im Wesen und in der Aufgabenstellung der Institute für Pathologie geführt. Die bioptische Diagnostik hat die historische Aufgabe des Pathologen, die Obduktion zu einer Teilerscheinung des Berufsalltages werden lassen. Die bioptische Diagnostik hat eine Dimension erreicht, die die Institute räumlich und personell zu erdrücken droht (ALTMANN, 1977). Die dramatische Zunahme des Bedarfs an histologischen und zytologischen Untersuchungen erklärt sich:

a. durch die zunehmende und "invasive" Diagnostik der klinischen Medizin (Biopsie, Punktion usw.) wegen

b. der Zuverlässigkeit von mikroskopisch gewonnenen Diagnosen (uva. DHOM, 1956).

Neben der essentiellen Bedeutung für die Gewinnung einer Diagnose (z.B. durch die Fragestellung: Tumor oder kein Tumor; histologische Klassifikation; Stadieneinteilung; histologische Graduierung der Tumordifferenzierung) wird die "klinische Pathologie" zunehmend auch in der Präventivmedizin, d.h. der Krankheitsfrüherkennung, insbesondere der Krebsfrüherkennung, gefordert. Dies ist die Folge der dramatischen Ausweitung der klinischen Zytologie, einem in vielen Bereichen risikolosen bzw. risikoarmen Untersuchungsverfahren mit hoher Aussagekraft.

In der praktischen Tätigkeit unterliegt der bioptisch tätige Arzt in der Pathologie einer Reihe von Problemen, die möglicherweise für die Fachentwicklung bedrohlichen Charakter annehmen können:

a. Die rasante Wissenszunahme in allen medizinischen Fächern fordert eine zunehmende Differenzierung, die ein einzelner Mensch nicht bewältigen kann, so daß zur Gewährleistung einer zufriedenstellenden Zusammenarbeit zwischen Klinik und Pathologie eine zunehmende Subspezifizierung nötig ist, die zu einem Typ von Diagnostiker führen wird, der "den Blick für das Ganze" verlieren könnte.

b. Die klinisch tätigen Ärzte fordern vom Pathologen mit Berechtigung die klare Festlegung in seiner Beurteilung von bioptischen Einsendungen. Dies führt zwangsläufig zu einer dem Wesen der Biologie fremden "Schwarz-/Weißmalerei", die Fehler heraufbeschwört und "Grautöne" nicht berücksichtigt. Der Befundbericht aus der Hand des Pathologen hat in der Klinik bisweilen einen apodiktischen Charakter und wird oft noch einseitig interpretiert. Hierdurch entstehen klinisch-diagnostische Fehler und Mißverständnisse zwischen den diagnostischen Partnern.

In der zukünftigen Entwicklung muß deshalb eingeschlossen sein, daß die histologische und zytopathologische Diagnostik Aussagen über ihren Wahrscheinlichkeitsgrad beinhalten. Der klinisch tätige Arzt und schließlich auch der "aufgeklärte" Patient muß an einem solchen Verfahren ein Interesse haben. Eine "Ideologie der Verunsicherung" ist dies nicht.

3. "Computer" und medizinische Diagnostik

Die dynamische Entwicklung der modernen Medizin nutzt an vielen Stellen die durch die elektronische Datenverarbeitung mögliche Vereinfachung bzw. Leistungsverbesserung (KOLLER, 1975; SCHOOLMAN u. BERNSTEIN, 1978; EHLERS, 1983; uvam.). Hier zeichnen sich drei wesentliche Anwendungskomplexe ab:

a. Datenverwaltung einschließlich Textverarbeitung: der Einsatz von elektronischen Anlagen, die in der Lage sind, große Datenmengen auf kleinem Raum zu speichern und gut zu reproduzieren, ist besonders im Gesundheitswesen sehr ausgeprägt. Neben den großen Zentralrechenan-

lagen, die z.T. krankenhausübergreifend arbeiten (uva. BOEL u. WILLEMS, 1984), werden zunehmend abteilungsgebundene Systeme -auch für das Fach der Pathologie- entwickelt (z.B. "PACOS", "PATHISY") (vgl. JACOB, 1972; WINGERT u. RIES, 1973; CODLING, 1977, ASHWORTH u. Mitarb., 1979; FOULIS u. Mitarb., 1980; FOSTER u. Mitarb., 1982; GALLO u. De BLASI, 1984; RUPP, 1984a und b). Es findet eine lawinenartige Ausweitung dieses Typs der elektronischen Datenverarbeitung bis hin in die Praxis des niedergelassenen Arztes statt (uva. KERR, 1983).

Am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Charlottenburg ist die Datenverwaltung seit 1980 im Routinebetrieb für die bioptische und Obduktionsdiagnostik eingeführt.

Die konventionelle Befundberichterstellung und Befundberichtverwaltung wurde dadurch nicht abgelöst. Entscheidende Vorteile sind darin zu sehen, daß ein Personalstammdatenarchiv zur Erkennung wiederkehrender Patienten zuverlässig arbeitet und daß Selektionsmechanismen an den eingegebenen (teilweise verschlüsselten) Diagnosen für wissenschaftliche und statistische Fragestellungen einfach möglich sind.

b. "Computer" sind heute für viele klinisch diagnostische Verfahren unerläßlich (z.B. Computertomographie, digitale Subtraktionsangiographie, Kardioventrikulographie, klinische Chemie uvam.), wo unübersehbare Menge von Einzeldaten zu diagnostisch verwertbaren Ergebnisse integriert werden. Eine besondere Herausforderung an die Pathologie ist hierbei die Technik der quantitativen Analyse (z.B. bei Durchflußzytofotometrie), wo aus der Datenanalyse diagnostische Schlüsse gezogen werden (u.a. GOERTTLER u. STOEHR, 1983; LEISTENSCHNEIDER u. NAGEL, 1983; SIMON u. Mitarb., 1984).

c. Die Nutzung mathematisch-statistischer Modelle an Rechnern für komplizierte medizinische Aufgabenstellungen rückt zunehmend in das Zentrum des Interesses bezüglich seiner Einsatzmöglichkeiten in der Medizin. Der Einsatz höherer Computerfunktionen wird heute überwiegend für die klinische Diagnostik auf seine Brauchbarkeit hin untersucht. Eine Reihe aktueller Arbeiten ist hier zu erwähnen (BAAK u. Mitarb, 1981; PAUKER u. Mitarb., 1981; LEVILLE u. Mitarb., 1982; YOUNG, 1982; ZIPORYN, 1982; CATANZARITE u. Mitarb., 1982; MILLER u. Mitarb., 1982;

FIESCHI u. Mitarb., 1983 uva.). Die Computer werden als Entscheidungshelfer gefordert.

FATTU u. Mitarb. (1982) berichten über "automatische" klinische Schilddrüsendiagnostik mit CONSULT I (unter Verwendung des BAYESschen Theorems). Eine Arbeit vergleichbarer Anwendung für Knochentumoren wird von FOTTER u. Mitarb (1982) vorgelegt.

Im Gefolge der Entwicklung mangelt es nicht an Bemühungen Wesen und Unwesen des "Computerismus" zu analysieren (ua. HABBEMA u. Mitarb., 1981; LOURIA, 1981; REGGIA, 1981; v. WAY u. Mitarb., 1982; BLOIS, 1983; BROOKS, 1983; McMULLIN, 1983; WHITBECK u. BROOKS, 1983).

4. Ausbildung in der klinischen Zytologie

Die Ausbildung in der bioptischen Histologie und Zytologie wird immer in direkter Abhängigkeit stehen von der Erfahrung des Unterrichtenden einerseits und der Intensität bzw. Dauer der Weitergabe von Erfahrung und Wissen an weniger erfahrene Mitarbeiter andererseits. Dieses stellt die Institute vor praktische Probleme, denn eine individuelle Ausbildung kostet viel Zeit, und zudem kann kein Arzt auf allen morphologischen Gebieten maximale Kenntnisse und Erfahrungen besitzen. Die ständige Weitergabe von Erfahrungen (praktisch: Erstellen der Befunde am Diskussionsmikroskop; Kontrolle nach Vormustern) führt zu einer erheblichen Belastung in Instituten mit hohen Zahlen bioptischer Untersuchungen.

Ein System, ein Programm oder eine Technik, die das Lernen erleichtert und Fehlermöglichkeiten reduziert, kann deshalb einen großen Wert in der praktischen Ausbildung gewinnen.

5. Bedeutung morphologischer Einzelkriterien

Die morphologische Diagnose ist das Ergebnis einer Analyse eines histologischen oder zytologischen Präparates mit dem besonderen Ziel der Erkennung pathologischer Veränderungen an Zellen und Geweben. Die hier gewonnenen Einzelerkenntnisse werden mit den engrammierten Kenntnissen und Erfahrungen des Untersuchers verglichen und zu einer Diagnose synthetisiert. Es ist logisch, daß ein richtig programmiertes Datenverarbeitungsgerät, sofern man ihm die morphologischen Veränderungen

(verschlüsselt) mitteilt, auch in der Lage sein müßte (nach richtiger Programmierung), zu einer sinnvollen Synthese im Sinne einer Diagnose zu gelangen. Der intuitive Aspekt einer medizinischen Diagnose muß hier natürlich außer Betracht bleiben. Auf der anderen Seite ist ein solches rechnerunterstütztes Verfahren eine besondere Herausforderung zur sehr subtilen Analyse eines Präparates (eine Grundforderung der Pathologie).

6. Individuelle Befunddeskription als Problem; Befundarchivierung

Ein Trend in der modernen medizinischen Dokumentation besteht darin, durch Einführung von Nummernschlüsseln (z. B. International Classification of Diseases (ICD, 1979) und Tumorhistologieschlüssel (ICD-O-DA) der WHO; SNOMED (ROTHWELL u. HAUSE, 1983)), medizinische Erkenntnisse und Diagnosen zu standardisieren, reproduzierbar und letztlich einer statistischen Auswertung zugänglich zu machen.

Die Befunddeskription durch den Pathologen ist zwar das hervorragende Charakteristikum der bioptischen Tätigkeit und nimmt den Einzelfall in seiner individuellen Bedeutung sehr ernst, ist jedoch weitgehend ungeeignet für Fragen der Reproduzierbarkeit der Befunde, der Datenarchivierung und der Bearbeitung in der Forschung. Die individuelle Befunddeskription, die für eine Diagnose - oft sehr subjektiv - empfundene Kriterien als Entscheidung heranzieht,erlaubt einen Vergleich zwischen Pathologen, zwischen Ländern, zwischen Kontinenten nur begrenzt.

Ob ein pathologisches Kriterium in einem histologischen Schnitt oder einem zytologischen Präparat für eine bestimmte Diagnose essentiell wichtig, weniger wichtig, unwichtig oder gar unbedeutend ist, bleibt nur in wenigen Fällen unstrittig. Der Versuch der Harmonisierung ist vielfach unternommen worden (z.B. Atlanten des Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) der Tumorpathologie; WHO-Serie zur histologischen Klassifikation der Krankheiten uam.).

Neben der Möglichkeit, wichtige Befunde oder Diagnosen zu verschlüsseln, sind auch große Anstrengungen unternommen worden, die Klartextspeicherung möglich zu machen und sie effektiv zu gestalten (uva. ALLER und Mitarb., 1977; LOY und Mitarb., 1982). In jedem Falle wird durch den nicht zu vermeidenden Einfluß individueller Besonderheiten ein fraglich repräsentatives und international vergleichbares Archiv entstehen und ein großer Aufwand an Datenspeicherplatz notwendig

sein.

Zukunftsweisend könnte hier ein Verfahren werden, das für einen Untersuchungsgegenstand (z.B. Schilddrüsenzytologie), ein Archiv der gefundenen Einzelkriterien als Basis für spätere Auswertung (z.B. im Rahmen von Reklassifikationen) erstellt.

7. Erstellung des Befundberichtes

Bezüglich der Erstellung des Befundberichtes ergibt sich ein anderes Bild. Jede Einsendung wird mit einer individuellen Befunddeskription niedergelegt, wobei naturgemäß oft ähnliche oder fast identisch wiederkehrende pathologische Veränderungen zu ähnlichen - manchmal monoton wirkenden - Diktatmustern führt. Neben der Zeit zum Diktat des Befundes ist auch die Belastung durch die nachfolgende Schreibarbeit zu betrachten. Die Forderung nach dem höchst ökonomischen Einsatz, insbesondere auch beim Personal des Schreibbereiches, zwingt dazu, unnötige und stets wiederkehrende, nicht inhaltlich begründete Arbeiten zu vermeiden.

8. Aufgabenstellung und Hypothese der Arbeit

Ausgehend von den Erkenntnissen und Untersuchungen von IGLESIAS und Mitarb. (1983), die ein Computermodell zur Archivierung und Diagnose von Hirntumoren vorgestellt haben, sollte geprüft werden, ob auch im Bereich der zytopathologischen Untersuchungen die Anwendung eines solchen Systems möglich ist. Es stellten sich die Fragen, ob:

a) am Beispiel der Schilddrüsenzytologie eine Analyse der einzelnen Elemente und Synthese zur Diagnose möglich ist,

b) hierdurch eine vertretbare diagnostische Sicherheit erreicht wird,

c) ein solches Verfahren in der täglichen Routine anwendbar ist,

d) im Falle des Gelingens genügend Sicherheit besteht, daß durch den Einsatz eines Computers nicht neue Fehlerquellen entstehen und

e) ein fachlich vertretbarer Befundbericht mit merklicher Erleichterung für die Angestellten im Schreibdienst erstellt werden kann.

Aufgrund der von IGLESIAS und Mitarb. vorgelegten Studie wurde die Hypothese aufgestellt, daß

a) die Diskriminanzanalyse auch für die Schilddrüsenzytologie und ihre verschiedenen pathologischen Veränderungen anwendbar ist,
b) durch die Anwendung kleiner, einfacher, finanziell nicht aufwendiger Rechner ("Personal Computer") eine wesentliche Erleichterung im Schreibbereich eintreten kann.
c) Durch den Einbau einer entsprechenden Kontrollmöglichkeit müßte es möglich sein, eine Entscheidungshilfe durch den Rechner zu erreichen bzw. mit den errechneten Diagnosen ein Instrument der Selbstkontrolle für den lernenden bzw. weniger erfahrenen Arzt zu schaffen.

B. Material und Methode

1. Mathematisch-statistische Grundlagen

Es ergibt sich das Problem, unter zahlreichen eingegebenen Kriterienmustern zu erkennen, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Muster zu einer bestimmten Gruppe gehört (Wahrscheinlichkeitsvoraussage). Um solche Wahrscheinlichkeiten zu beschreiben, hat sich das BAYES'sche Theorem bewährt (SACHS, 1978; HARTUNG, 1984)und findet auch für zahlreiche medizinische Fragestellungen Anwendung (SONNENBERG, 1982; LUDWIG u. HEILBRONN, 1983; Lit bei GROSS, 1969). Das BAYES'sche Theorem besagt:

(1) $$P(A|B) = \frac{P(B|A) * P(A)}{P(B)}$$

(Erklärung:
P(A | B) = "a posteriori"-Wahrscheinlichkeit, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß Elemente von B auch zu A gehören.
P(B | A) = bedingte Wahrscheinlichkeit daß Elemente von A auch zu B gehörten
P(A) = die Wahrscheinlichkeit, daß ein Element zur Gruppe A gehört
P(B) = die Wahrscheinlichkeit, daß ein Element zur Gruppe B gehört.)

In unserem Falle ist eine zytologische Diagnose definiert als:

(2) $$X_j = (X_{1j}; X_{2j}; X_{fj}; \ldots\ldots X_{Fj})$$

(Erklärung:
X_{fj} = Bewertung jedes Kriteriums,
F = 50 mögliche Kriterien für jede Diagnose.)

Die einzelnen Diagnosegruppen werden i genannt.

(3) $i = 1, 2, 3 \ldots 28.$

(Erklärung: insgesamt 28 verschiedene Diagnosen (=Gruppen) wurden in den Untersuchungen gestellt (vgl. Tabelle 4). Die Gleichung (1) gestaltet sich dann nach der Abwandlung:

(4) $$P(W_i|X) = \frac{P(X|W_i) * P(W_i)}{P(X)}$$

(Erklärung:
$P(W_i | X)$ = Wahrscheinlichkeit "a posteriori", daß ein Schilddrüsenpräparat mit spezifischen Werten für die Merkmale zur Diagnose i gehört.
$P(X | W_i)$ = bedingte Wahrscheinlichkeit, daß ein als X_j diagnostiziertes Schilddrüsenpräparat zu der Diagnose i gehört und die charakteristischen Kriterien X aufweist.
$P(W_i)$ = "a priori"-Wahrscheinlichkeit, daß die Diagnose X_j zu der Diagnose i gehört (Inzidenz einer Diagnose).
$P(X)$ = Wahrscheinlichkeit, daß eine Diagnose ein Merkmal mit dem Wert X besitzt, der unabhängig von der Diagnose ist.)

Das Ziel der Untersuchung ist die maximale "a posteriori"-Wahrscheinlichkeit dafür zu ermitteln, daß eine pathologische Veränderung mit einem bekannten Kriterienmuster zu einer der 28 Diagnosegruppen gehört:

(5) $$(W_i|X) = \max P(W_k|X)$$

Hierzu ist es nötig, die binären Distanzen der verschiedenen möglichen Diagnosen daraufhin zu prüfen, ob eine Normalverteilung vorliegt. Jede Diagnose ist in der vorliegenden Untersuchung definiert durch 50 Einzelkriterien. Wenn das Kriterium vorhanden ist, wird mit "1", wenn es fehlt, mit "0" gerechnet. Alle Kriterien müssen unabhängig voneinander sein. Die binären Distanzen der Charakteristika müssen errechnet werden. Die Fallzahlen für jede Diagnose sind verschieden, da es schwierig bzw. unmöglich ist, genügend Fallbeispiele für seltene Veränderungen aufzuweisen.

In einem ersten Rechenschritt müssen die sog. "Randelemente" ermittelt und aus der Rechnung herausgenommen werden, d.h. zunächst müssen diejenigen Fallbeispiele eliminiert werden, die statistisch für eine bestimmte Diagnose nicht repräsentativ sind. Dieses wird über eine Prüfung der binären Distanzen nach der Formel errechnet

$$(6) \qquad D^2_{gj} = \frac{M_{gj}}{F}$$

(Erklärung:
D^2_{gj} = "binäre Distanz" zwischen einer Diagnose g und einer Diagnose j
M_{gj} = Zahl der Charakteristika mit identischen Merkmalen bei Diagnose g und Diagnose j
F = Zahl aller Merkmale.)

Wenn die Diagnose g und die Diagnose j identisch sind, dann gilt

$$(7) \qquad D^2_{gj} = 1.$$

Wenn die Diagnosen vollständig unterschiedlich sind, dann gilt

$$(8) \qquad D^2_{gj} = 0.$$

Um die nicht repräsentativen Fälle zu eliminieren, wird:

a. die binäre Distanz zwischen jedem Fall und den anderen Fällen in allen Gruppen ermittelt.

b. Die binären Distanzen in allen Gruppen sind zu summieren.

c. Es ist sicherzustellen, daß die binären Distanzen jeder Gruppe in etwa der Normalverteilung mit ähnlicher Mittelwertbildung und Standardabweichung entsprechen.

d. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen jeder Diagnose sind zu errechnen.

e. Schließlich ist der Chi^2-Test an Diagnosen mit D^0 durchzuführen, dann die Mittelwertbildung mit $p = 0.05$ und $k = 1$.

Diagnosen, die die letzteren Bedingungen nicht erfüllen, sind aus der Berechnung der Indices der Diskriminierungsfunktion auszuschließen.

Die bedingte Wahrscheinlichkeit, daß ein Kriterienmuster j zu der Diagnose i gehört, ist das Produkt der unabhängigen Wahrscheinlichkeit seiner Einzelkriterien. Dies führt zu der binomialen Wahrscheinlichkeitsfunktion. Hier gilt folgende Formel:

(9) $$\ln P(X_j|W_i) = \sum_{f=1}^{F} X_{fj} \cdot \ln \frac{P_f^{(i)}}{1-P_f^{(i)}} + \sum_{f=1}^{F} \ln (1-P_f^{(i)})$$

(10) $$\ln P(W_i) + \ln P(X_j|W_i) = G_i(X)$$

(11) $$G_i(X) = \ln P(W_i) + \sum_{f=1}^{F} X_{fj} \cdot \ln \frac{P_f^{(i)}}{1-P_f^{(i)}} + \sum_{f=1}^{F} \ln (1-P_f^{(i)})$$

(12) $$G_i(X) = \ln P(W_i) + \sum_{f=1}^{F} \ln (1-P_f^{(i)}) + \sum_{f=1}^{F} X_{fj} \cdot \ln \frac{P_f^{(i)}}{1-P_f^{(i)}}$$

(13) $$AV_o = \ln P(W_i) + \sum_{f=1}^{F} \ln (1-P_f^{(i)})$$

(14) $$AV_f = \ln \frac{Pf^{(i)}}{1-P_f^{(i)}}$$

(Erklärung:
$G_i(X)$ = Diskriminierungsfunktion.
AV_0 = Einfluß der Diagnosegruppen (1,2,3 ... 26) (Tabelle 4)
AV_f = Einfluß der Einzelmerkmale für diese Diagnose (1,2,3 ... 50) (Abb. 1).
X_{fj} = Werte der Merkmale (1,2,3 ... 50).)

Hieraus ergibt sich die Diskriminierungsfunktion:

(15) $$G_i(X) = AV_o + \sum_{f=1}^{F} AV_f * X_{fj}$$

Bei den Rechenoperationen am Computer ist damit folgendermaßen vorzugehen:
Ein bestimmtes Kriterienmuster, welches zu einer Diagnose gehört, hat nach der Diskriminierungsfunktion einen maximalen Wert, der ihn als zu einer der 28 Diagnosen zugehörig erkennt. Hierzu sind die Indizes der Diskriminierungsfunktion für alle 28 Gruppen zu ermitteln. Dann müssen die 27 Differenzen zwischen den 28 Diskriminierungsfunktionen ermittelt werden und der Mittelwert der Differenzen gebildet werden. Wenn die erste Differenz größer ist als der Mittelwert, dann gehört die Kriterienkombination zu der ersten Diagnose, wenn die erste Differenz kleiner ist als der Mittelwert, dann gehört die Kriteriengruppe zur ersten und zweiten und dritten usw. Klasse. Die Wahrscheinlichkeit wird nach der Formel:

(16) $$P(W_i/X) = \frac{G_i(X)}{\sum_{i=1}^{c} G_i(X)}$$

errechnet. Je größer der Zähler in dieser Gleichung ist, desto größer ist die "a posteriori"-Wahrscheinlichkeit, da der Nenner konstant bleibt.
Als Beispiel für die Indizes der Diskriminierungsfunktion ist in Tabelle 1 die Auflistung für Diagnose 16 (Struma colloides nodosa mit regressiven Veränderungen) widergegeben. Der Computer zeigt die prozentuale Wahrscheinlichkeit der Diagnosen in absteigender Reihenfolge auf dem Bildschirm an (Tab. 5).

Abb. 1: Kopie eines Erhebungsbogens

Fall Nr.: Name: Vorname:

Mikroskopisch-zytologische Auswertung:

	w	m	v			w	m	v	
1.				auswertbarer Zellgehalt	26.				schaumiges Zytoplasma
2.				Follikelepithel	27.				basophiles Zytoplasma
3.				Onkozyten	28.				Zellgrenzen betont
4.				Mikrofollikel	29.				Zytoplasmavakuolen
5.				follikuläre Anordnung	30.				rote (azuroph.) Granula
6.				rosettenart. Anordnung	31.				solitäres Kolloid
7.				papilläre Anordnung	32.				diffuses Kolloid
8.				SD-fremde epith. Zellen	33.				septiertes Kolloid
9.				SD-fremde mesench. Zell.	34.				Blutbeimengung
10.				dissoziierte Anordnung	35.				Makrophagen
11.				granulomatöse Anordnung	36.				Makrophagen m. Ceroid
12.				längsovale (spind.) Kerne	37.				mehrkernige Riesenzellen
13.				entrundete Kerne	38.				Granulozyten
14.				vakuolisierte Kerne	39.				Amyloid
15.				vergrößerte Kerne	40.				Lymphozyten
16.				Kernpyknose	41.				lymph. Zellen
17.				Kernpolymorphie	42.				Bindegewebsanteile
18.				nackte Kerne	43.				zylindrische Zellen
19.				Riesenkerne	44.				Zellnekrosen (Zelldetr.)
20.				grobscholliges Chromatin	45.				Zellverbände (einsch.)
21.				Hyperchromasie	46.				Zellverb., unreg. Kernlag.
22.				prominenter Nucleolus	47.				Siegelringartige Zellen
23.				intranukleäre Einschl.	48.				trianguläre Zellen
24.				Zytoplasma, breit	49.				epidermoid diff. Zellen
25.				Granulasaum	50.				spindelige, längsov. Zellen

| | | | |

Es werden 118 Fälle berücksichtigt

Diskriminierungsfunktion der Gruppe 16

A(0)	= -27.65309
A(1)	= 4.762173
A(2)	= 4.060441
A(3)	= -4.595119
A(4)	= -1.852384
A(5)	= 2.005333
A(6)	= -4.595119
A(7)	= -4.595119
A(8)	= -4.595119
A(9)	= -4.595119
A(10)	= 2.089011
A(11)	= -4.595119
A(12)	= -4.595119
A(13)	= -2.089011
A(14)	= -2.621039
A(15)	= -1.076139
A(16)	= -2.621039
A(17)	= -4.595119
A(18)	= .1698991
A(19)	= -4.595119
A(20)	= -4.595119
A(21)	= -4.595119
A(22)	= -4.060443
A(23)	= -4.762173
A(24)	= -4.595119
A(25)	= -4.595119
A(26)	= -2.274933
A(27)	= -3.64632
A(28)	= -4.762173
A(29)	= -2.005333
A(30)	= -4.762173
A(31)	= 1.313723
A(32)	= 1.215022
A(33)	= -4.595119
A(34)	= 3.349904
A(35)	= -1.167605
A(36)	= .9044562
A(37)	= -3.11795
A(38)	= -2.621039
A(39)	= -4.595119
A(40)	= -4.060443
A(41)	= -4.595119
A(42)	= -2.178532
A(43)	= -4.595119
A(44)	= -3.11795
A(45)	= .7444405
A(46)	= -4.595119
A(47)	= -4.595119
A(48)	= -4.595119
A(49)	= -4.595119
A(50)	= -4.595119

Tab 1.: Indizes der Diskriminierungsfunktion für die Diagnose 16

2. Erhebungsbogen

Das Formular des Erhebungsbogens ist in Abb. 1 widergegeben. Der Name und der Vorname des Patienten werden aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht in das Archiv übernommen, d.h. nicht gespeichert.
Im Feld der mikroskopisch-zytologischen Auswertung sind die 50 morphologischen Kriterien erfaßt, die bei der Beurteilung eines Schilddrüsenpunktates festgestellt werden. Im Auswertungsbogen ist eine Semiquantifizierung des Befundes vorgesehen durch Ankreuzen in der entsprechenden Kolumne (w = wenig, m = mittel, v = viel bzw. stark ausgeprägt). Für die in dieser Arbeit vorgenommene Analyse erfolgt keine Semiquantifizierung am Rechner, d.h. die Auswertung ist rein binär. Ist ein Merkmal angekreuzt, wird mit "1" gerechnet, ist ein Merkmal im Präparat nicht erkennbar, wird eine "0" eingegeben.

Eine Reihe von zusätzlichen Angaben sind in der Fußleiste des Formulares nötig und werden in das Archiv aufgenommen. Die Definition der Schlüsselfelder ist im Anhang Nr. 3 angegeben.
(In den Feldern 55 bis 60 wird die Einsendenummer des Institutes aufgenommen, im Feld 61 wird der Name des befundenden Arztes verschlüsselt, im Feld 63 wird das Geschlecht des Patienten angegeben, die Felder 64-69 enthalten das Geburtsdatum. Für den Befundausdruck sind nun zusätzliche Angaben über die einsendende Klinik oder den Arzt (Feld 70), über die Art und Menge der Einsendungen (Feld 71 - 73), die Lokalisation des Entnahmeortes (Feld 74) sowie das Datum der Befunderstellung (75 - 78) und den befundenden bzw. den kontrollierenden Vorgesetzten nötig. Das Feld 80 dient als Reservefeld und wird z.Zt. nur dann benützt, wenn zusätzliche andere Entnahmearten als die im Feld 71 niedergelegte Art angewandt wurden.)

3. Auflistung der Diagnosen

Von entscheidender Bedeutung ist die Angabe einer Diagnose durch den befundenden Arzt (Feld 51 - 53). Hierzu steht ein Diagnosenschlüssel (nach eigenem Entwurf) zur Verfügung, der in Tabelle 2 widergegeben ist. Es sind die diagnostischen Möglichkeiten erfaßt, die unter Umständen aus einer zytologischen Untersuchung resultieren können. Der Katalog ist nicht vollständig und verzichtet auf Nennung einer Reihe von seltenen Diagnosen.

Tabelle 2: Auflistung und Schlüsselnummer der Diagnosen

001	**Normales Schilddrüsengewebe**
010	**Euthyreote Struma**
014	Struma colloides diffusa oder nodosa
015	- mit fokaler onkozytärer Metaplasie
016	- mit regressiven Veränderungen
017	- mit regr. Veränd. und fok. onkoz. Metaplasie
020	**Hyperthyreote Struma**
040	**Schilddrüsenzysten**
041	Kolloidzyste
042	Zyste mit Einblutung
043	Zyste mit Einblutung und fokaler onkozy. Metaplasie
050	**Entzündungen**
051	Thyreoiditis suppurativa (=akute eitrige Th.)
052	Thyreoiditis de Quervain
053	lymphozytäre Thyreoiditis
054	- hypertrophe Form (HASHIMOTO)
055	- atrophe Form
056	RIEDEL Struma
057	Tuberkulose
058	M. BOECK
060	**Benigne Tumoren (epitheliale)**
061	kleinfollikuläres Adenom
062	- mit regressiven Veränderungen
063	- mit regr. Veränd. u. fok. onkozyt. Metaplasie
070	**Onkozytom**
071	- mit regressiven Veränderungen

080 **Maligne Tumoren (epitheliale)**
081 follikuläres Karzinom
082 papilläres Karzinom
083 Plattenepithelkarzinom
084 undifferenziertes Karzinom
087 medulläres Karzinom
088 APUD-Zelltumoren (Carcinoid)
089 onkozytäres Karzinom

100 **Benigne Tumoren (nicht epitheliale)**
110 **Maligne Tumoren (nicht epitheliale)**
111 Fibrosarkom
112 malignes fibröses Histiozytom
114 malignes Hämangioendotheliom
115 maligne Lymphome

120 **Sekundäre Tumoren (Metastase)**
121 -eines Plattenepithelkarzinoms
122 -eines Adenokarzinoms
124 -eines großzelligen anaplastischen Karzinoms
125 -eines Hypernephroms
126 -eines malignen Melanoms

150 Keine Diagnose möglich (kein Material; Blut; Autolyse)
151 SD-Punktat; keine path.-anat. Diag. möglich (zu wenig Mat.)

Die vom befundenden Arzt vorgegebene Diagnose wird im Rechengang nicht berücksichtigt. Die Diagnoseschlüsselnummer des beurteilenden Arztes wird jedoch nachher mit dem Rechenergebnis des Computers verglichen. (Bei Diskrepanz zwischen Rechnerbefund und Arztbefund wird der Ausdruck es Befundberichtes gesperrt.)

4. Definition der zytologischen Kriterien

Die im Auswertungsbogen aufgeführten möglichen zytologischen Kriterien eines Schilddrüsenpräparates werden im Anhang Nr. 1 kurz definiert. Es ist davon auszugehen, daß vor Beginn einer Analyse eines Präparates einer Schilddrüsenzytologie Basiswissen über Zellen und Zellpathologie vorhanden ist, d.h. der Auswerter muß wissen, wie ein Thyreozyt, ein Onkozyt, wie Makrophagen, Granulozyten, Lymphozyten und Bindegewebselemente aussehen. Prinzipiell ist denkbar, auch diese Zellen nach ihren morphologischen Kriterien "zu zerlegen" und so eine "rein morphologische" Kriterienliste zu entwerfen. Dies würde jedoch zu einer Vergrößerung der Zahl der Einzelkriterien und damit zu einem Verlust an Übersichtlichkeit führen.

5. Charakterisierung der Diagnosen nach ihren zytologischen Kriterien

Wie bereits ausgeführt, liegen bezüglich der Relevanz oder Irrelevanz von Kriterien für oder gegen eine bestimmte Diagnose keine gesicherten Daten vor. Es ist naheliegend, sich an den klassischen und konventionellen, deskriptiven Arbeiten zu orientieren (z.B. DROESE, 1979, FREUDENBERG, 1980; TAKAHASHI, 1981; Lit. bei KUNZ, 1983). Die Kriterienkombinationen, die für eine bestimmte Diagnose charakteristisch sind, finden sich im Anhang Nr. 2.

6. Archivierungsprogramm

Die Grundlage der Berechnungen sind die Archivdaten aller eingegebenen Fälle. Ein Auszug für den Archivausdruck zur Diagnose 16 (Struma colloides nodosa mit regressiven Veränderungen) findet sich in Tab. 3.

(Unterhalb der Registriernummer des Falles (in der Tabelle links) findet sich die Ziffernzeile mit allen auf dem Erhebungsbogen aufgenommenen Daten. Bis zur Position 50 sind die zytologischen Kriterien eingegeben, dann folgt die Diagnose (im vorliegenden Fall 16) und dann die anderen für den Befundausdruck nötigen Daten im rechten Drittel jeder Zeile.)

In einem sog. Korrekturprogramm kann bei Fehleingaben der Fall nach Aufrufen seiner Fallnummer korrigiert werden.

Vor Beginn der Rechenoperation werden alle Fälle einer Diagnose (hier z.B. 16) zu einem Block sortiert und dann die "Bestimmungen der Randelemente" (s.o.) durchgeführt. Die errechneten Randelemente werden für die weitere Berechnung eliminiert und dann die Indizes der Diskriminierungsfunktionenen ermittelt. Jeder nunmehr eingegebene neue Fall wird mit den Indizes der Diskriminierungsfunktion verglichen und die errechneten Vorschläge in absteigender Wahrscheinlichkeit auf dem Bildschirm angezeigt (Tab. 5).

7. Geräte ("hardware"); Programmierung

Bei der Entwicklung des Verfahrens wurde zunächst ein "Personal Computer" Commodore 8032 mit dem Doppel-Diskettenlaufwerk 8050 benutzt. Die Programmiersprache ist die modifizierte Version von Microsoft Basic von Commodore. Wegen der begrenzten Kapazität des Hauptspeichers (32 K) wurden die Archivdaten und Programme überspielt auf den Micro-Computer B 20 von Burroughs mit 1-Megabyte Festplattenspeicher und Diskettenlaufwerk. Auch hier wird mit Microsoft Basic gearbeitet. Die Rechenoperationen wurden nach Kompilierung -mit dem firmeneigenen Compiler- ausgeführt.

Die so ermittelten Indizes der Diskriminierungsfunktion wurden wiederum dem in der Routine eingesetzten Commodore-System überspielt und das Programm für die Befunderstellung auf institutsüblichen Formblättern eingerichtet. Der Ausdruck erfolgt am Typenraddrucker Commodore 8028 (vgl. Beispiele in Abbildung 2).

8. Aspirationszytologie

Zur Auswertung gelangten überwiegend von der einsendenden Klinik direkt ausgestrichene Schilddrüsenpunktate, die luftgetrocknet waren und mit MAI-GRÜNWALD-Giemsa (n. PAPPENHEIM) (Romeis § 1406) gefärbt wurden. Bei Übersendung von Punktatflüssigkeit wurden nach Zentrifugation (10 Minuten, 2000 U/min.) ebenfalls Ausstrichpräparate angefertigt und wie oben angegeben gefärbt. In der Regel gelangen pro Punktion zwischen 2 und 4 Objektträger zur Auswertung.

9. Praktisches Vorgehen

Die gefärbten Präparate gelangen mit dem von der Klinik übersand-

ten Anforderungsschein zum befundenden Arzt. Dieser mustert die Präparate durch und füllt den Erhebungsbogen (vgl. B.2.) aus. Der ausgefüllte Erhebungsbogen wird an den Schreibbereich weitergereicht. Das Schilddrüsenprogramm wird im Kleinrechner aufgerufen, und die Daten werden von einer Schreibkraft eingegeben. Sind die vom Arzt angegebene Diagnose und die vom Rechner ermittelte erste Diagnose identisch, beginnt das System automatisch mit dem Ausdruck des Befundes, bei welchem nur noch der Patientenname und -vorname von der Schreibkraft einzugeben sind. Der fertiggestellte Befundbericht wird zur nochmaligen Durchsicht an den befundenden Arzt zurückgereicht und nach Signierung durch den Ärztlichen Direktor bzw. seinen Stellvertreter an die Klinik versandt. Der Befundbericht enthält die vom untersuchenden Arzt angekreuzten Kriterien.

Ist die Diagnose des Arztes und der "errechnete Diagnosevorschlag" diskrepant, wird der Ausdruck zunächst nicht durchgeführt und die Schreibkraft ist vorläufig angewiesen, die Diagnose des befundenden Arztes in den Befundbericht zu übernehmen.

Durch entsprechnede Programmierung ist sichergestellt, daß der Ausdruck von Diagnosen maligner Erkrankungen, ob vom Arzt gestellt oder vom Computer "errechnet", gesperrt ist. In diesen Fällen muß in herkömmlicher Weise ein Befundbericht diktiert werden.

10. Auswertung der Präparate; Erstellung des Archivbestandes

Um eine Heterogenität der im Archiv anfallenden Daten zu vermeiden, wurde die Auswertung der Präparate auf zunächst zwei befundende Ärzte begrenzt. Der Arzt mustert die Präparate und stellt die Diagnose.

(Teilweise wurde das Archiv auch im Doppelblindverfahren erstellt, d.h. ein Befunder mustert die Präparate und markiert die Kriterien auf dem Auswertungsbogen, ein zweiter mustert die Präparate und vermerkt seine Diagnose auf dem Erhebungsbogen.)

Es ist wünschenswert, daß von jeder Diagnose zur Berechnung der Diskriminierungsfunktion 10 bis 50 Fälle vorliegen. Dies ist bei einigen selteneren Diagnosen nicht möglich. Die Mindestzahl zur Errechnung einer Diskriminierungsfunktion ist 2 Fälle pro Diagnose.

Um die Fallzahl für relativ seltene Diagnosen zu erhöhen, wurden ca. 120 Fälle aus der Sammlung von Herrn Prof. Dr. M. DROESE, Göttingen in die Auswertung einbezogen.

```
 298
32002000020000000000000000000220301000000002000000160507583061100642110461261010
 313
22001000020000100100000000000021030100000001000000160536283061220240210340911110
 315
22002000010000000000000000000110301000000001000000160537683061250511210230911110
 319
32002000020000100000000000000012030200000002000000160537983061100903310470911110
 322
32002000020000000000000000000020303000000001000000160550283061260635210141711110
 323
22001000020000000000000000000021030200000002000000160550383061290644210131711110
 327
11001000010000100000000000000011030100010000000000160553983061071119210401711110
 329
21000000010000100000000000000012030201000001200000160555383061230758110572111110
 330
22002000020000100000000000000012030100000001000000160557683061080928110502111110
 336
11001000010000000000000000000012031000000000000000160572483061230164310202811110
 341
22001000020000100000000000000020302000000001000000160577583061210944210143011110
 343
22001000020000100000000000000110301000000001000000160577783061020413210133011110
 346
22001000020000000000000000000021030100000001000000160578083062301235210143011110
 348
22001000010001100000000000000101203120100000020000001605860830610806531104002121O
 350
11001000010000000000000000000020300010000000000000160593783062200346110400712l0
```

Tab. 3 Auszug aus dem Archivausdruck zur Diagnose 16 (Struma colloides nodosa mit regressiven Veränderungen)

Abb. 2a Beispiel eines Befundausdruckes

Pathologisches Institut Berlin, den

An Med Poli Abt. Stat. App. 30.11.84

Pathologisch-anatomischer Befundbericht

Z-Nr.: 5698/84
XXXXXXXXXXXX
geb.: 24.11.04

Material: Sie übersandten von einer Schilddrüsenpunktion 2 Ausstriche.

Mikroskopisch-zytologische Begutachtung (in Stichworten) :

Auswertbare Zellen vorhanden, Thyreozyten abgrenzbar,
follikuläre Anordnung, dissoziierte Zellagerung,
vergrößerte Kerne, nackte Kerne,
basophiles Zytoplasma, Zytoplasmavakuolen,
diffuses Kolloid, Blutbeimengung,
Makrophagen mit Blutabbaupigment, Lagerung im Gewebsverband.

Beurteilung: Punktat mit Veränderungen, die interpretiert werden als Struma colloides mit regressiven Veränderungen.
Kein Anhalt für maligne Tumorzellen.

(Scholmann) (Prof. Dr. Blümcke)

Abb. 2b Beispiel eines Befundausdrucks

Pathologisches Institut

Berlin, den

App. 10.12.84

An ~~Med Poli~~ **Abt. Stat.** _____

Pathologisch-anatomischer Befundbericht

Z-Nr.: 5956/84
XXXXXXXXX
geb.: 15.06.39

Material: Sie übersandten von einer Schilddrüsenpunktion 2 Ausstriche aus dem rechten Lappen.

Mikroskopisch-zytologische Begutachtung (in Stichworten) :

Auswertbare Zellen vorhanden, Thyreozyten abgrenzbar,
dissoziierte Zellagerung, Kernpyknose,
nackte Kerne, basophiles Zytoplasma,
diffuses Kolloid, Blutbeimengung,
Makrophagen, Makrophagen mit Blutabbaupigment.

Beurteilung: Punktat mit Veränderungen, die interpretiert werden als Schilddrüsenzyste mit Einblutung.
Kein Anhalt für maligne Tumorzellen.

(Scholmann) (Prof. Dr. Blümcke)

Abb. 2c Beispiel eines Befundausdrucks für die Diagnose einer malignen Erkrankung

Pathologisches Institut Berlin, den 05.04.80

App.

An _____ Abt. Stat. _____

Z-Nr.: 1859/80
H. J.
geb.: 00.00.13

Pathologisch-anatomischer Befundbericht

Material: Sie übersandten von einer Schilddrüsenpunktion 3 Ausstriche.

Mikroskopisch-zytologische Begutachtung (in Stichworten) :

Auswertbare Zellen vorhanden, Follikelepithel,
papilläre Anordnung der Zellen, dissoziierte Anordnung der Zellen,
entrundete Kerne, vakuolisierte Kerne,
vergrößerte Kerne, Kernpyknose,
Kernpolymorphie, nackte Kerne,
grobscholliges Chromatin, Hyperchromasie,
prominenter Nukleolus, breiter Zytoplasmasaum,
basophiles Zytoplasma, Zellgrenzen betont,
Zytoplasmavakuolen, Blutbeimengung,
Makrophagen, Makrophagen mit Ceroid,
Granulozyten, Lymphozyten,
Bindegewebsanteile, Zellnekrosen (Zelldetritus),
Zellverb. mit unregelm. Kernlagerung, epidermoid differenzierte Zellen.

Beurteilung: ----------(diktieren)----------

C. Ergebnisse

1. Zahl der Fälle und Zeitraum der Auswertung

Nach Programmierung und Installierung der Programme auf dem "Personal Computer" wurde mit der Auswertung am 28.10.1982 begonnen. Seit diesem Zeitpunkt werden alle im Institut für Pathologie des Klinikum Charlottenburg bearbeiteten Fälle von Schilddrüsenpunktionszytologie ausgewertet, und seither wurden 636 Fälle in das Datenarchiv aufgenommen und in die Auswertung einbezogen.

Für die Auswertung wird die vom untersuchenden Arzt gestellte Diagnose (auch unter der Annahme, daß diese möglicherweise nicht richtig sein könnte) als führend angesehen. Die archivierten Einzelfälle wurden zunächst nach Diagnosen geordnet (s.o.). Damit ergibt sich die Aufstellung der Fallzahl pro Diagnose. Diese ist der Tabelle 4 zu entnehmen.

Aufgrund dieser 636 Fälle wurde die Berechnung der Randelemente und die Berechnung der Diskriminierungsfunktion vorgenommen, und dann wurde Fall für Fall vom Rechner einzeln geprüft (vgl. Auszug in Tabelle 5).

Für die Auswertung wurde davon ausgegangen, daß die ärztliche Diagnose mit den errechneten Diagnosevorschlägen verglichen werden muß. Hierbei entstehen 4 Kategorien:

a. Übereinstimmung: der errechnete Diagnosevorschlag ist mit der Diagnose des Untersuchers identisch,
b. Richtige Diagnose 2. Ordnung: der errechnete Diagnosevorschlag und die Diagnose des Arztes stimmen nicht überein, entsprechen jedoch morphologisch sehr ähnlichen Bildern, so daß beide als richtig aufgefaßt werden können.
c. Richtige Diagnose 3. Ordnung: die Diagnose des untersuchenden Arztes wird in der "differentialdiagnostischen Reihe" vom Rechner auch angegeben, jedoch mit geringerer Wahrscheinlichkeit und
d. Keine Übereinstimmung: der errechnete Diagnosevorschlag ist vollständig verschieden von der Diagnose des untersuchenden Arztes.

Die Auswertung nach den o.g. Kategorien findet sich in Tabelle 6. Wenn

Diagnosen mit Übereinstimmung und richtige Diagnosen 2. Ordnung zusammengefaßt werden, ist eine Übereinstimmung in 94,5% der Fälle festzustellen. In 3,2 % der Fälle der Übereinstimmung in 3. Ordnung muß das Ergebnis als nicht zufriedenstellend betrachtet werden. Bei 2,4% ist eine Diskrepanz zwischen der ärztlich gestellten Diagnose und dem errechneten Diagnosevorschlag festzustellen.

2. Zweijährige Erfahrung der praktischen Anwendung

Seit der Einführung Ende Oktober 1982 wurden bei ca. 90 % aller Fälle zytologischer Untersuchung der Schilddrüse die Befundberichte über das Programm nach Eingabe in das Archiv erstellt. Nach bemerkenswert kurzer Einarbeitungszeit wurde eine hohe Akzeptanz des Systems bei den Angestellten im Schreibdienst, die an "Personal Computern" arbeiten, festgestellt. Für den Bereich der Schilddrüsenzytologie ist die Anwendung des Programmes in die Routine zuverlässig eingebunden. Bei Ausfall einer Angestellten im Schreibdienst kann -auch ohne größere Einarbeitung- ein Befundbericht nach Eingabe der Daten aus dem Erhebungsbogen in den Kleinrechner erstellt werden, da alle Programmschritte auf dem Bildschirm erläutert, bzw. von der eingebenden Person abgefordert werden. Das System hat sich sowohl bezüglich der "hardware" als auch des Programmes als stabil und zuverlässig erwiesen. Eingriffe oder Korrekturen seitens der Programmierung sind seit Ende 1983 nicht mehr angefordert oder durchgeführt worden.

Nr.	Diagnose	Fälle (%)
1	Normales Schilddrüsengewebe	3 (0.5)
14	Struma colloides diffusa oder nodosa	45 (7.1)
15	- mit fokaler onkozytärer Metaplasie	9 (1.4)
16	- mit regressiven Veränderungen	129 (20.3)
17	- mit regr. Veränd. und fok. onkoz. Metaplasie	11 (1.7)
20	Hyperthyreote Struma	2 (0.3)
40	Schilddrüsenzysten	3 (0.5)
41	Kolloidzyste	8 (1.3)
42	Zyste mit Einblutung	98 (15.4)
43	Zyste mit Einblutung und fokaler onkozy. Metaplasie	8 (1.2)
51	Thyreoiditis suppurativa (=akute eitrige Th.)	6 (0.9)
52	Thyreoiditis de Quervain	35 (5.5)
54	Lymphozytäre Thyreoiditis, hypertroph (HASHIMOTO)	33 (5.2)
56	RIEDEL Struma*	1 (0.2)
61	kleinfollikuläres Adenom	42 (6.6)
62	- mit regressiven Veränderungen	19 (3.0)
63	- mit regr. Veränd. u. fok. onkozyt. Metaplasie	2 (0.3)
70	Onkozytom	10 (1.6)
71	- mit regressiven Veränderungen	12 (1.9)
81	follikuläres Karzinom	14 (2.2)
82	papilläres Karzinom	29 (4.6)
84	undifferenziertes Karzinom	23 (3.6)
87	medulläres Karzinom	15 (2.4)
89	onkozytäres Karzinom	5 (0.8)
112	malignes fibröses Histiozytom*	1 (0.2)
122	Metastase eines Adenokarzinom	6 (0.9)
124	Metastase eines großzelligen anaplastischen Karzinoms	2 (0.3)
125	Metastase eines Hypernephroms	3 (0.5)
150	Keine Diagnose möglich(kein Material; Blut; Autolyse)	40 (6.3)
151	SD-Punktat; keine path.-anat. Diag. möglich	22 (3.5)
	Summe	636

Tabelle 4: Auflistung von Schlüsselnummern, Diagnosen und Fallzahlen der untersuchten Schilddrüsenzytologien. Es handelt sich nicht um einen repräsentativen Querschnitt des Einsendungsgutes, da Sammlungsfälle in die Auswertung eingegangen sind. (* = nur ein Fall; zu wenig für eine statistische Bearbeitung).

Die vom Untersucher gestellte Diagnose für Fall 77 lautete: 16
Struma colloides mit regressiven Veränderungen
1 Struma colloides mit regressiven Veränderungen 61.80951 %
2 follikuläres Adenom mit regressiven Veränderungen 20.6169 %
3 follikuläres Adenom 11.72394 %
4 Schilddrüsenzyste mit Einblutung 5.145775 %

Die vom Untersucher gestellte Diagnose für Fall 78 lautete: 16
Struma colloides mit regressiven Veränderungen
1 follikuläres Adenom mit regressiven Veränderungen 38.00113 %
2 Thyreoiditis suppurativa (akute eitrige Th.) 32.04543 %
3 follikuläres Adenom 15.73326 %
4 Struma colloides mit regressiven Veränderungen 7.893803 %
5 Struma colloides nodosa 4.021815 %
6 Schilddrüsenpunktat; keine pathol. Diagnose möglich 1.972637 %

Die vom Untersucher gestellte Diagnose für Fall 79 lautete: 16
Struma colloides mit regressiven Veränderungen
1 Struma colloides mit regressiven Veränderungen 59.25571 %
2 follikuläres Adenom mit regressiven Veränderungen 35.80718 %
3 Zyste mit Einblutungen u. fok. onkozyt. Metaplasie 4.171639 %

Die vom Untersucher gestellte Diagnose für Fall 80 lautete: 16
Struma colloides mit regressiven Veränderungen
1 Struma colloides mit regressiven Veränderungen 90.74951 %

Die vom Untersucher gestellte Diagnose für Fall 81 lautete: 43
Zyste mit Einblutungen u. fok. onkozyt. Metaplasie
1 Zyste mit Einblutungen u. fok. onkozyt. Metaplasie 99.66357 %

Die vom Untersucher gestellte Diagnose für Fall 82 lautete: 61
follikuläres Adenom
1 follikuläres Adenom 56.35669 %
2 follikuläres Adenom mit regressiven Veränderungen 29.66124 %
3 Struma colloides nodosa 11.06377 %
4 Struma colloides mit regressiven Veränderungen 2.179496 %
5 Hyperthyreote Struma .6850743 %

Tab. 5 Errechnete Diagnosevorschläge in absteigender prozentualer Wahrscheinlichkeit

		Übereinstimmung	Richtig 2.Ordnung	Richtig 3.Ordnung	keine Übereinstimmung
1	Normales Schilddrüsengewebe	3			
14	Struma colloides diffusa oder nodosa	31	8	5	1
15	- mit fokaler onkozytärer Metaplasie	7	1	1	
16	- mit regressiven Veränderungen	82	42	2	3
17	- mit regr. Veränd. und fok. onkoz. Metapl.	10			1
20	Hyperthyreote Struma	2			
40	Schilddrüsenzysten	3			
41	Kolloidzyste	7	1		
42	Zyste mit Einblutung	78	17	2	1
43	Zyste mit Einblutung und fok. onkoz. Metapl	7	1		
51	Thyreoiditis suppurativa(=akute eitr. Th.)	6			
52	Thyreoiditis de Quervain	32			3
54	Lymphozytäre Thyreoiditis (HASHIMOTO)	33			
56	RIEDEL Struma*				
61	kleinfollikuläres Adenom	28	13	1	
62	- mit regressiven Veränderungen	8	8	2	1
63	- mit regr. Veränd. u. fok. onkoz. Metapl.	1			1
70	Onkozytom	7	2		1
71	- mit regressiven Veränderungen	9	2	1	
81	follikuläres Karzinom	12	2		
82	papilläres Karzinom	28			1
84	undifferenziertes Karzinom	20	1	1	1
87	medulläres Karzinom	15			
89	onkozytäres Karzinom	5			
112	malignes fibröses Histiozytom*				
122	Metastase eines Adenokarzinoms	5		1	
124	Metastase eines großz. anapl. Karzinoms	2			
125	Metastase eines Hypernephroms	3			
150	Keine Diagnose möglich	33	3	4	
151	SD-Punktat; keine path.-anat. Diag. möglich	16	5		1
	n = (636 - 2) 634	493 (77.8%)	106 (16.7%)	20 (3.2%)	15 (2.4%)

Tabelle 6 : Auswertung der Ergebnisse (* = nur ein Fall; zu wenig für eine statistische Bearbeitung).

D. Diskussion

1. Eignung des Verfahrens; Analyse der Diskrepanzen

Unter der Voraussetzung, daß eine Übereinstimmung der ärztlichen Diagnose mit dem errechneten Diagnosevorschlag in erster und zweiter Ordnung als richig akzeptiert werden, sind in über 94% der Fälle Harmonie zwischen Arzt und Rechner herzustellen. Eine vollständige Diskrepanz von 2,4 % ist als sehr niedrig anzusehen. Damit ist davon auszugehen, daß das angewandte Verfahren der Diskriminanzanalyse unter Verwendung des BAYES'schen Theorems zur Problemlösung grundsätzlich geeignet erscheint.

Bei den Ergebnissen der "Übereinstimmung in dritter Ordnung" oder bei "keine Übereinstimmung " wurden die Fälle einer erneuten Durchsicht unterzogen. Die Analyse ist im Tabelle 7 widergegeben.

2. Kritische Anmerkungen zum Verfahren

Die hohe Trefferrate und die Rate der Fälle ohne Übereinstimmung ist bemerkenswert, weil auf eine Reihe von möglichen Fehlerquellen bei dem derzeitigen Verfahren hinzuweisen ist:

a. Der Untersuchung liegt bewußt keine konsequente Doppelblindstudie zu Grunde. Dadurch, daß der auswertende Arzt in aller Regel auch die Diagnose aus den jeweiligen zytologischen Untersuchungen gestellt hat, kann ein systematischer Fehler dadurch entstehen, daß immer gleiche Kriterienmuster mit immer gleichen Fehldiagnosen kombiniert sind. Diese Fehlerquelle wurde dadurch auszuschließen versucht, daß nach streng aus der Literatur ausgewählten Kriterien eine entsprechende Diagnose gestellt wurde. Diese Art der Fehlerquelle wurde (als geringeres Übel) einer möglichen Inhomogenität des Datenarchives vorgezogen. Bei einer Analyse der Relevanz einzelner Kriterien für bestimmte Diagnosen, die noch aussteht, muß jedoch eine konsequente Doppelblindstudie zu Grunde liegen.

b. Hieraus leitet sich eine zweite Grundproblematik der Untersuchung ab: Es liegt keine statistische "Cluster"-analyse vor, da die Fälle nicht auf Grund irgendwelcher Ähnlichkeiten oder Diskrepanzen sondern aufgrund der vom untersuchenden Arzt gefällten Diagnose einer Diagnosegruppe zugeordnet werden und in die Berechnung der Diskrimini-

nanzanalyse eingehen. Entsprechende Programme zu einer Clusterbildung auf statistischem Wege sind in Vorbereitung, und es wird zu prüfen sein, ob bei einer echten Clusteranalyse die bestimmten Diagnosen (z.B. "16") zugeordneten Fälle auch dann noch in diese Diagnosegruppe fallen, oder ob sich bei der Clusteranalyse die jetzt als Gruppe (z.B. "16") aufgefaßte Ansammlung bestimmter Fälle als inhomogen erweist. Die Bestimmung der Randelemente sorgt aber auch jetzt schon für eine gewisse Homogenität der Gruppen.

c. Der hier vorgelegten Untersuchung liegt keine Relevanzprüfung der für eine bestimmte Diagnose "essentiellen" Kriterien vor. Entsprechende Programme sind in Vorbereitung. In solchen Untersuchungen muß getestet werden, ob alle Kriterien wirklich unabhängig voneinander sind und ob wirklich alle Kriterien für eine bestimmte Diagnose nötig sind, bzw. ob überflüssige Kriterien gefunden werden. Die heute allgemein gültigen, der Literatur entnommenen, empirisch gewonnen Kombinationen von Kriterien zu bestimmten Diagnosen sind nicht statistisch gesichert, und es gibt Anzeichen dafür, daß nach einer genauen Analyse ein Teil der Kriterien, die im Erhebungsbogen erfaßt werden, nicht für die Gewinnung der einen oder anderen Diagnose nötig sind und deshalb unter Umständen wegfallen können, so daß in einem zukünftigen Erhebungsbogen mit weniger Kriterien gleich gute Ergebnisse erzielt werden können.

In diesem Zusammenhang ist die "Unstimmigkeit" zu beachten, daß die Wertung der Gesamtheit der angekreuzten Merkmale zu "Rechen"-ergebnissen führt, die z.B. eine Veränderung "...mit onkozytärer Metaplasie" darlegen, obwohl im Präparat selbst keine Onkozyten vorhanden waren. Dies demonstriert deutlich, daß ein bestimmtes Kriterienmuster auch ohne die obligaten Onkozyten zu einem solchen Diagnosevorschlag führen kann, bzw. daß eine solche Dignose möglicherweise durch ganz andere Charakteristika gekennzeichnet wird, als bislang angenommen oder ausgearbeitet wurde.

d. Die Untersuchung ist dadurch belastet, daß für bestimmte Krankheitsbilder (z.B. RIEDEL Struma; malignes fibröses Histiozytom) zu wenige Fälle in die Auswertung gelangen und daß die Diskriminanzanalyse bei wenigen Diagnosen auf z.T. zwei bis fünf Fällen beruht, d.h. einer Anzahl, die keine statistisch relevanten Ergebnisse erbringen kann.

e. Aus der Literatur waren keine "a priori"-Wahrscheinlichkeiten

zu ermitteln. In Rechengang wurde an entsprechender Stelle mit dem Faktor "1/ Zahl der Diagnosegruppen" gerechnet. Dies führt dazu, daß seltene Krankheitsbilder überrepäsentiert sein können bei den "errechneten Diagnosevorschlägen".

3. Vorzüge

a. Solides Datenarchiv

Das Ausfüllen des Erhebungsbogens einschließlich der Zusatzangaben nimmt nach einer kurzen Einarbeitungsphase etwa die gleiche Zeit in Anspruch wie das herkömmliche Diktat eines Befundes.

Jede zytologische Einsendung, bzw. das Ergebnis der zytologischen Untersuchung wird in 80 Ziffern niedergelegt, wobei einige Positionen z.Zt. noch nicht belegt werden müssen. Die Archivierung ist extrem speicherplatzsparend. Das Archivprogramm wird derzeit auf handelsüblichen Disketten von 5,25 Zoll Durchmesser gespeichert. Auf einer solchen Diskette sind bei der benutzten Gerätetype 2052 Blöcke unterzubringen. Die bisher gespeicherten Fälle 636 Fälle nehmen dabei 380 Blöcke in Anspruch, d.h. eine einzige Diskette bietet Platz für etwa 3500 Auswertungen (im Falle unseres Institutes ist das der Platz für rund 10 Jahrgänge zytologischer Einsendungen unter der Voraussetzung gleichbleibender Fallzahlen).

Die eingerichtete Archivstruktur ist einer Datenselektion sehr gut zugänglich und durch BASIC-Programme einfach und schnell zu realisieren. Sogenannte "Abstürze" von Daten sind nicht aufgetreten.

Tabelle 7a: Analyse der Fälle mit "Übereinstimmung in dritter Ordnung"

Zahl d. Fälle	Diagnose Arzt	Diagnose Rechner	Interpretation nach erneuter Durchsicht
4	14	40	Ähnlichkeit der Diagnosen im weiteren Sinne
1	71	63	
1	62	14	
1	62	16	
1	14	151	Kriterienauswahl des beurteilenden Arztes
1	42	62	unvollständig oder fehlerhaft
1	84	87	
1	122	87	
2	16	61	eindeutige Fehlinterpretation des beurtei-
4	150	14	lenden Arztes
1	61	16	
1	16	17	Rechner: " ...+ onkozyt. Metaplasie", obwohl keine Onkozyten vorhanden (vgl. D.2.c.)
1	15	151	Übertragunsfehler bei Eingabe in den Rechner

Tabelle 7b: Analyse der Fälle: "Keine Übereinstimmung"

Zahl d. Fälle	Diagnose Arzt	Diagnose Rechner	Interpretation nach erneuter Durchsicht
1	17	62	Ähnlichkeit der Diagnosen im weiteren Sinne
1	42	62	
1	62	42	
1	63	15	Kriterienauswahl des beurteilenden Arztes
1	70	151	unvollständig oder fehlerhaft
2	16	81	
2	52	61	
1	52	14	
1	56	52	
1	15	150	eindeutige Fehlinterpretation des beurtei-
1	16	150	lenden Arztes
1	151	1	
1	82	20	Hyperthyreote Struma (nur 2 Fälle für die Ausführung der Diskriminanzanalyse vorhanden) (vgl. D.2.d.)

b. Der Rechner als Helfer bei schwierigen Entscheidungen

Entsprechend klinischer Erfahrungen sind diagnostische Entscheidungen in Einzelfällen sehr schwierig. Mehrere Befunder sehen zwar gleichartige Elemente in einem Präparat, divergieren jedoch in der diagnostischen Beurteilung eines und desselben Falles. In dieser Situation war der vom Rechner ermittelte Diagnosevorschlag bereits mehrfach eine Entscheidungshilfe, da er in der Regel durch Errechnung ähnlich hoher Wahrscheinlichkeiten für verschiedene Diagnosen ebenfalls einen Fall als problematisch erkennt, jedoch eine eindeutige Prävalenz für die eine oder andere Diagnose ermittelt, die dann auch für die endgültige Entscheidung der beurteilenden Ärzte ausschlaggebend war. Der Funktion als Entscheidungshelfer wird bei diesem Verfahren zukünftig ein sehr hoher Stellenwert einzuräumen sein.

c. Selbstkontrollmöglichkeiten

Ein Rechner und eine Rechnerprogramm können sich einer unsinnigen Applikation natürlich nicht entziehen, d.h. eine Angabe einer Kriterienkombination, die keiner wirklichen Auswertung eines zytologischen Präparates entspricht, wird auch auf dem Bildschirm eine Diagnose hervorrufen, da ja der Rechner unabhängig von der Ausertung die ihm eingegebenen Werte mit seiner Diskriminierungsfunktion vergleicht und damit Ähnlichkeiten ermittelt. Im Rahmen des Erfahrungsgewinns mit Anlage und Programm wurde jedoch sehr schnell ein ungeübter oder unfähiger Befunder dadurch identifiziert, daß die Zahl der diskrepanten Diagnosen zwischen Arzt und Rechner stark zunimmt. Damit wurde bereits mehrfach dokumentiert, daß ein Anfänger oder nicht fachversierter Kollege entweder große Lücken oder einen großen Fehlbedarf bezüglich der Beurteilung von Schilddrüsenzytologie aufweist. Das System entwickelt sich hier zu einem Selbstkontrollmittel insbesondere dann, wenn sich der Befunder mit der "angeblich falsch errechneten Diagnose" auseinandersetzt und die Präparate einer erneuten Durchsicht unterzieht. Für die verantwortlichen Ärzte, insbesondere für den Direktor des Instituts ergibt sich somit ein zusätzlicher Grad an Sicherheit, daß fehlerhafte Diagnose vermieden werden.

d. Morphologisches Training in der zytologischen Weiterbildung

Im Gegensatz zu der weit verbreiteten Fehleinschätzung, daß durch den Einsatz eines Computers ärztliche Fähigkeiten verkümmern könnten,

zwingt der Einsatz des Rechners den Beurteiler zu einer ganz genauen Analyse des zytologischen Präparates, d.h. seiner Einzelkriterien. Die Versuchung, durch schematisches Ausfüllen des Erhebungsbogens bestimmte Diagnosen mit Sicherheit zu erreichen, wird schnell dadurch "entlarvt", daß bei der Rechnung durch den Computer ständig gleiche Wahrscheinlichkeitszahlen und differentialdiagnostische Erwägungen auftauchen.

e. Sicherer Befundausdruck

Sofern die Daten auf dem Erhebungsbogen richtig eingetragen sind und vom Erhebungsbogen richtig in die Tastatur des Rechners übertragen werden, sind die Befundausdrucke absolut zuverlässig. Schreib- und Verständnisfehler sind damit ausgeschlossen.

4. Ausblick

a. Individueller Befund trotz Automation

Das entwickelte und angewandte Verfahren entspricht nicht einem "Automaten", weil die zytologischen Kriterien jedes individuellen Falles auch individuell beurteilt und für eine individuelle Diagnosefindung herangezogen werden. Das Verfahren ersetzt deshalb nicht die pathologisch-anatomische Beurteilung durch einen Arzt, sondern es unterstützt die ärztliche Tätigkeit, bzw. macht diese sicherer.

b. Verfeinerung durch differenzierte Auswertung

Die vorgelegten Ergebnisse beziehen sich auf eine Analyse, die nur das Vorhandensein ("1") oder das Fehlen ("0") eines Kriteriums im zytologischen Präparat berücksichtig und liefert gute Ergebnisse. In der Entwicklung befinden sich Programme, die eine Semiquantifizierung der Befunde erlauben und möglicherweise zu einer Verfeinerung und weiteren Differenzierung der rechnerunterstützten Auswertung führen können.

c. Ausweitung auf andere Gebiete der Zytologie

Das Verfahren erscheint geeignet, auch für andere Gebiete der Diagnostik (z.B. Lymphknoten-, Prostata-, Mamma-Punktionszytolgie, Zytologie des Respirationstraktes und der ableitenden Harnwege) übertragen und angewendet zu werden.

Grundsätzlich ist festzuhalten, daß der Einsatz einer solchen Methode insbesondere dann sinnvoll ist, wenn mehrere oder viele differential-

diagnostische Möglichkeiten grundsätzlich bestehen und nicht nur die Frage der Krebsfrüherkennung die zytologischen Untersuchungen prägen (wie z.B. bei gynäkologischer Zytologie).

Auch die Anwendung im Bereich der histologischen Diagnostik ist möglich und bereits dargelegt (vgl. IGLESIAS und Mitarb., 1983). Hier könnte das Verfahren für die praktische Pathologie möglicherweise Erleichterungen bringen, besonders in den Fällen, wo Biopsate oder Operationspräprate in größeren Mengen anfallen (Gastrobiopsie, Appendektomie, Tonsillektomie usw.).

Das Verfahren kann nach Steigerung der Differenzierung und Semiquantifizierung als Entscheidungshelfer für besonders schwierige Bereiche der morphologischen Diagnostik (z.B. Nephropathologie, Hepatopathologie, Hämatopathologie) als aussichtsreich gelten.

E. Zusammenfassung

Die morphologische Diagnose ist das Ergebnis einer genauen Analyse pathologischer Veränderungen der einzelnen Elemente einer Biopsie oder eines zytologischen Präparates. Diese Analyse wird verglichen mit der engrammierten Erfahrung eines Untersuchers und zu einer Diagnose "synthetisiert".

Unter der Voraussetzung, daß die Analyse der einzelnen Elemente korrekt ist, kann ein "Personal Computer" durch Kombination der Elemente ebenfalls einen Diagnosevorschlag errechnen, wobei der Rechner die Ähnlichkeit des Einzelfalls mit dem Idealfall der entsprechenden Diagnose ermittelt. Die "Ähnlichkeit" wird prozentual angegeben und stellt auch eine Aussage über die diagnostische Sicherheit im Einzelfall dar.

Als mathematisches Fundament wurde das BAYES'sche Theorem benutzt. Von den Elementen aller möglichen Diagnosen wurden die binären Abstände (Nein = 0, Ja = 1) bestimmt und eine Diskriminanzanalyse ausgeführt.

Die vom Arzt ermittelten Elemente einer pathologischen Veränderung werden durch eine Schreibkraft über die Tastatur in den Rechner eingegeben. Der Rechner ermittelt einen Diagnosevorschlag ohne Berücksichtigung der ärztlichen Diagnose. Wenn beide übereinstimmen, erfolgt -nach zusätzlicher Eingabe des Patientennamens- der Ausdruck des Befundberichtes über einen Typenraddrucker.

In die vorliegenden Untersuchungen sind 636 zytologische Untersuchungen von Schilddrüsenpunktionen eingegangen. Zur Beurteilung der Ergebnisse wurden 4 Gruppen gebildet:

a. der "errechnete Diagnosevorschlag" ist mit der Diagnose des Untersuchers in 77,8% identisch.
b. Als richtige Diagnose 2. Ordnung wurden die Fälle aufgefaßt, bei denen die Diagnose des Arztes und der Vorschlag des Rechners nicht übereinstimmen, jedoch morphologisch sehr ähnlichen Bildern entsprechen. Dies war in 16,7% der Fälle gefunden worden.
c. Gibt der Rechner in seinen differentialdiagnostischen Angaben auch die vom Arzt gefundene Diagnose an, so wird dies als richtige Diagnose 3. Ordnung aufgefaßt. Hier wurden 3,2% Fälle eingeordnet.
d. In 2,4% der Fälle war der "errechnete Diagnosevorschlag" vollständig verschieden von der Diagnose des untersuchenden Arztes.

Das Verfahren ermöglicht eine Selbstkontrolle für einen erfahrenen Befunder und ist als Ausbildungsmittel für Anfänger und Ärzte in der Weiterbildung geeignet.

Das Datenarchiv ist platzsparend und leicht auswertbar. Neben der Datenverwaltung ist die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen einfach möglich.

Die Schreibarbeit wird auf ein Minimum reduziert. Das Verfahren hat sich im täglichen Einsatz bewährt. Zusätzliche Mehrarbeit entsteht nicht, da das Diktat eines Befundberichtes entfällt.

Mögliche Fehlerquellen werden diskutiert und weitere Einsatzgebiete aufgezeigt.

F. Literatur

Aller, RD, Robboy SJ, Poitras JW, Altschuler BS, Cameron M, Prior MC, Miao S, Barnet GO (1977)
Computer-assisted pathology encoding and reporting system (CAPER).
Am J Clin Path 68: 715-720

Altmann HW (1977)
Personal remarks to the situation in German pathology.
Beitr Path Vol 160: 97-103

Ashworth CT, Mc Connell TH, Ashworth RD, Nielsen CR, Sanford J (1979)
A computer system for cytology in a private laboratory using a PDP 8/E minicomputer.
Am J Clin Path 71: 421-427

Baak JP, Kurver PH, Overdiep SH, Delemarre JF, Boon ME, Lindemann J, Diegenbach PC (1981)
Quantitative, microscopial, computer-aided diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma in individual patients.
Histopathology 5: 689-695

Boel A, Willems JL (1984)
An integrated hospital computer network at the university of Leuven.
Lecture Notes in Medical Informatics 24: 45-50
Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo

Brooks G (1983)
Computer assited medical decision making. (letter)
Br Med J (Clin Res) 287: 1299

Catanzarite VA, Greenburg AG, Bremermann HJ (1982)
Computer consultation in neurology: subjective and objective evaluations of the "NEUROLOGIST" system.
Comput Biol Med 12: 343-355

Codling BW; Macartney JC, Curran RC (1977)
An on-line computer system for histopathology reporting.
J Clin Path 30: 1119-1123

Dhom G (1956)
Die Bedeutung der bioptisch-histologischen Untersuchung bei der klinischen Diagnose.
Münch Med Wschr 49: 1681-1684

Droese M (1979)
Aspirationszytologie der Schilddrüse.
FK Schattauer, Stuttgart-New York

Ehlers C Th (1983)
Computer in der Medizin - Hilfe oder Störfaktor für Arzt und Patient?
Med Sach 79: 12-14

Fattu JM, Patrick EA, Sutton W (1982)

Thyroid disorders: automatic diagnosis in CONSULT I.
Comput Biol Med 12: 285-293

Fieschi M, Joubert M, Fieschi D, Botti G, Roux M (1983)
A program for expert diagnosis and therapeutic decision.
Med Inf (Lond) 8: 127-135

Foster EA, Stein A, Liberman D, Cooper C, Wolfe HJ (1982)
A computer-assisted surgical pathology system.
Am J Clin Path 78: 328-336

Fotter R (1982)
Computerunterstützte Diagnostik von Knochentumoren und tumorähnlichen Skeletterkrankungen im Kindesalter.
RÖFO 136: 627-634

Foulis PR, Norbut AM, Mendelow H, Kessler GF (1980)
A microcomputer-based system for anatomic pathology featuring automated SNOP coding and multiple administrative functions.
Am J Clin Path 73: 748 - 753

Freudenberg N (1980)
Zytopathologie - Farbatlas und Kurzlehrbuch.
FK Schattauer, Stuttgart-New York

Gallo P, De Blasi V (1983)
A computerized data bank of surgical pathology and cytopathology diagnoses.
Virchows Arch (Pathol Anat) 401: 345-354

Goerttler K, Stoehr M (1983)
Automatisierte Zytologie - eine Herausforderung.
Pathologe 4: 59-63

Gross R (1969)
Medizinische Diagnostik - Grundlagen und Praxis.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York

Habbema JD, Hilden J, Bjerregaard B (1981)
The measurement of performance in probabilistic diagnosis. V. General recommendations.
Methods Inf Med 20: 97-100

Hartung J, Elpelt B, Klösener KH (1984)
Statistik. Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik.
R. Oldenbourg, München-Wien

Iglesias JR, Sanchez MJ, Sendra A, Mohnhaupt A (1983)
Computer model of archive and diagnosis of brain tumours based on the WHO classification.
EDV in Med Biol 14: 40-44

Jacob W (1972)
Elektronische Datenverarbeitung in der Pathologie.

Münch Med Wschr 114: 737-740

Kerr CP (1983)
Computers in medicine. A practitioner's comment.
JAMA 249: 2027-2028

Koller S, Wagner G (1975)
Handbuch der medizinischen Dokumentation und Datenverarbeitung.
FK Schattauer, Stuttgart

Kunz HH (1983)
Die Bedeutung der Feinnadelpunktion in der Schilddrüsendiagnostik.
Inauguraldissertation, Freie Universität Berlin

Leistenschneider W, Nagel R (1983)
Einzelzellzytophotometrische Zellkern-DNS-Analysen beim behandelten, entdifferenzierten Prostatakarzinom und ihre klinische Bedeutung.
Urologe A 22: 157-161

Louria DB (1981)
Computers in medicine.
JAMA 245: 1216

Loy V, Gross U, Enke H (1982)
Distributed information processing in histopathology.
Lecture Notes in Medical Informatics 16: 95-101
Springer, Berlin-Heidelberg-New York

Ludwig D, Heilbronn D (1983)
The design and testing a new approach to computer-aided differential diagnosis.
Methods Inf Med 22: 156-166

McMullin E (1983)
Diagnosis by computer.
J Med Philos 8: 5-27

Miller RA, Pople HE jr, Meyers JD (1982)
Internist-1, an experimetal computer-based diagnostic consultant for general internal medicine.
N Engl J Med 307: 468-476

Pauker SG, Kassirer JP (1981)
Clinical decision analysis by personal computer.
Arch Intern Med 141: 1831-1907

Reggia JA (1981)
Computer-assisted medical decision making: a critical review.
Ann Biomed Eng 9: 605-619

Rothwell DJ, Hause LL (1983)
SNOMED and microcomputers in anatomic pathology.
Med Inform 8: 23-31

Romeis B (1968)
Mikroskopische Technik
R Oldenbourg, München-Wien

Rupp W (1984a)
Allgemeine Grundbegriffe der Computertechnik.
Pathologie 5: 115-118

Rupp W (1984b)
Computereinsatz im Pathologischen Institut - Erfahrungsbericht.
Pathologie 5: 119-127

Sachs L (1978)
Angewandte Statistik - Statistische Metoden und ihre Anwendungen.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York

Schoolman HM, Bernstein LM (1978)
Computer use in diagnosis, prognosis, and therapy.
Science 200: 926-931

Simon H, Voss K, Wenzelides K (1984)
Automated Microscopic Image Analysis.
VEB Gustav Fischer, Jena

Sonnenberg A (1982)
Sequential iteration of Bayesian formula by pocket calculator and its use in clinical routine.
Comput Biol Med 12: 357-361

Takahashi M (1981)
Color atlas of cancer cytology.
Thieme, Stuttgart-New York

van Damme B, Boel A, Leen J, Goddeeris P. Willems JL (1984)
A computer assisted pathology system.
Lecture Notes in Medical Informatics 24: 104-109
Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo

van WAY CW 3d, Murphy JR, Dunn EL, Elerding SC (1982)
A feasibility study of computer aided diagnosis in appendicitis.
Surg Gynecol Obstet 155: 685-688

Whitbeck C, Brooks (1983)
Criteria for evaluating a computer aid to clinical reasoning.
J Med Philos 8: 51-65

Wingert F, Ries P (1973)

Pathologie-Befund-System (PBS).
Meth Inform Med 12: 150-155

Young DW (1982)
A survey of decision aids for clinicians.
Br Med J (Clin Res) 285: 1332-1336

Ziporyn T (1982)
Computer-assisted medical decision-making: interest growing.
JAMA 248: 913-918

G. Anhang

Anhang Nr. 1 : Definition der Einzelkriterien

1. Auswertbarer Zellgehalt: Genügend große Zahl gut erhaltener Zellen, insbesondere Schilddrüsenepithelien.

2. Follikelepithel: Als Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel hinreichend erkennbare Zellen, basophiles Zytoplasma.

3. Onkozyten: Follikelepithelien mit rauchgrauem, z.T. feingekörntem Zytoplasma, überwiegend scharfer Zellgrenze, meist vergrößerten Kernen, bis mittelgradiger Kerngrößenvarianz und z.T. prominentem Nucleolus.

4. Mikrofollikel: Dreidimensionales, rundes bis längsovales Gebilde aus Follikelzellen mit Kernüberlagerungen, eingefaßt durch rotviolett gefärbte Basalmembrananteile. Z.T. Einschluß von blauschwarzen Kolloidpartikeln.

5. Follikuläre Anordnung: Ringförmige Anordnung von Zellen um ein zytoplasmatisches Zentrum. Kerne meist polar zum äußeren Rand des Zellringes hin gelagert.

6. Rosettenartige Anordnung: Ringförmige Anordnung von Zellen um ein zytoplasmatisch leeres Zentrum, scharfe innere Zytoplasmagrenze, polare Kernlagerung.

7. Papilläre Anordnung: Zapfenartige, flache, mehrschichtige epitheliale Zellverbände mit Kernüberlagerungen. Abschnittsweise mit glatter Kontur.

8. Schilddrüsenfremde epitheliale Zellen: Alle epithelialen Zellen, die nicht von der Schilddrüse abstammen (z. B. Plattenepithelien, Zylinderepithelien).

9. Mesenchymale Zellen: Zellen mesenchymaler Herkunft (z.B. Histiozyten, Epitheloidzellen, Zellen mesenchymaler Tumoren).

10. Dissoziierte Anordnung: Einzeln liegende Zellen.

11. Granulomatöse Anordnung: Kleine Gruppen von mehrkernigen Riesenzellen (Fremdkörpertyp), Entzündungszellen und Epitheloidzellen.

12. Längsovale (spindelförmige) Kerne: Zigarrenartige Kernfigur, z.T mit spitzen Endausläufern.

13. Entrundete Kerne: Kernmembran mit Buchten, Ecken, Kanten, Ausfaltungen oder Einfaltungen sowie sägeblattartigen Abbruchformen.

14. Vakuolisierte Kerne: Kerne mit kleinen, scharf begrenzten, runden bis ovalen Löchern. Heller bis weißer Lochgrund.

15. Vergrößerte Kerne: Kerne größer als die von normalen Follikelepithelien.

16. Kernpyknose: Kleine geschrumpfte,kompakte,hyperchromatische Kerne.

17. Kernpolymorphie: Vielgestaltige Kernformen.

18. Nackte Kerne: Kerne ohne Zytoplasmasaum.

19. Riesenkerne: Stark vergrößerte Zellkerne (mindestens ein Fünffaches von normalen Follikelepithelzellkernen).

20. Grobscholliges Chromatin: Grobe körnige Struktur des Kernchromatins.

21. Hyperchromasie: Tief violette bis blauschwarze Färbung des Kernchromatins (deutlich dunkler als die Färbung regulärer Follikelepithelzellkerne).

22. Prominenter Nukleolus: Vergrößertes, deutlich abgrenzbares Kernkörperchen.

23. Intranukleäre Einschlüsse: Runde bis ovale, scharf begrenzte vakuolenartige Kernaufhellungen mit blaurosafarbenem Grund.

24. breites Zytoplasma: Der Abstand zwischen Kernmembran und Zellgrenze soll mindestens einen Kerndurchmesser der vorliegenden Zelle betragen.

25. Granulasaum: Feine rote Körnchen im Zytoplasma, saumartig dicht unter der Zellgrenze oder um Vesikel gelagert.

26. Schaumiges Zytoplasma: Plurivakuoläre Zytoplasmaaufhellungen.

27. Basophiles Zytoplasma: Hell- bis mittelblaue Zytoplasmafärbung.

28. Zellgrenzen betont: Zellgrenze setzt sich scharf gegen die Umgebung ab.

29. Zytoplasmavakuolen: Scharf begrenzte Löcher im Zytoplasma mit hellem bis weißem Grund.

30. Rote (azurophile) Granula: Staubförmig feine oder gröbere rote Körnchen im Zytoplasma.

31. Solitäres Kolloid: Ovale, polyedrische oder lanzettförmige blauschwarze Partikel, z.T. von Follikelzellen umgeben.

32. diffuses Kolloid: Blauer bis blauschwarzer Niederschlag auf dem Präparathintergrund. Gelegentlich netzartig strukturiert.

33. Septiertes Kolloid: Große, kugelig erscheinende Kolloidansammlungen, unterteilt in helle Bezirke durch tiefblaue Kolloidsepten, z.T. Zelleinschlüsse.

34. Blutbeimengungen: Überwiegend Erythrozyten, wenig Leukozyten.

35. Makrophagen: (Thyreomakrophagen) Mindestens zwei- bis dreimal so groß wie Follikelepithelzellen, scharfe Zellgrenzen, breites, massiv kleinblasig vakuolisiertes, helles Zytoplasma, Kerne so groß wie die der Follikelzellen und größer, mittelgradige Kern- und Zellgrößenvarianz, z.T. Zweikernigkeit, gelegentlich prominenter Nukleolus.

36. Makrophagen mit Ceroid: Merkmale wie unter 35. Zytoplasma jedoch tiefblau bis blauschwarz gekörnt.

37. Mehrkernige Riesenzellen: (Histiozytäre Riesenzellen) Erheblich vergrößerte Zellen (mindestens die zehnfache Follikelzellgröße) mit mehreren Kernen.

38. Granulozyten: Neutrophile segmentkernige Granulozyten.

39. Amyloid: Wolkige blauviolette, unscharf begrenzte, kleine Substanzflecken. Intra- und/oder extrazellulär.

40. Lymphozyten: Lymphozytenkerne in Farbe, Form und Größe wie Follikelepithelzellkerne. Schmaler, meist kappenartig aufsitzender, blaßblauer Zytoplasmasaum.

41. Lymphatische Zellen: Alle anderen Zellen des lymphatischen Systems, außer Lymphozyten.

42. Bindegewebsanteile: Feinfädige und membranartige, rotviolette (= metachromatische) Strukturen mit unscharfen, ausgefransten Rändern, z. T. Bindegewebszellen eingelagert.

43. Zylindrische Zellen: Zellen mit zylinderähnlicher Form, exzentrische, polare Kernlagerung.

44. Zellnekrosen (Zelldetritus): Zellen mit Kernuntergängen. Zelldetritus: feinkörniger Untergrund mit Kerntrümmern, Kernschlieren, nackten Kernen, kernlosen, unscharf begrenzten Zellresten, Blut und Entzündungszellen.

45. Zellverbände (einschichtig): Tapetenartig dicht bei dicht liegende epitheliale Zellen. Kerne lagern in relativ regelmäßigen Abständen. Keine Kernüberlagerungen. Zellgrenzen nur z.T. erkennbar.

46. Zellverbände mit unregelmäßiger Kernlagerung: Dichte verbandartige Zellagerung mit überwiegend unregelmäßigen Kernabständen sowie Kern- und Zellüberlagerungen.

47. Siegelringartige Zellen: Randständige abgeflachte Kerne, Zelleib aufgetrieben durch eine große helle Zytoplasmavakuole, basophiles Zytoplasma ringartig an den Rand gedrängt.

48. Trianguläre Zellen: Zellen mit deutlicher oder angedeuteter Dreiecksform.

49. Epidermoid differenzierte Zellen: Plattenepithelähnliche Zellgestalt mit vergrößerten Kernen, tiefblauem Zytoplasma, scharfer Zellgrenze und rund-ovaler oder polyedrischer Zellform.

50. Spindelige längs-ovale Zellen: Längs-ovale, zigarrenförmige Zellen mit spitzen Ausläufern an den beiden Zellpolen.

Anhang Nr. 2: Die Diagnosen mit Auflistung ihrer einzelnen zytologischen Kriterien

001 Normales Schilddrüsengewebe

Zellgehalt:	hoch
Zellanordnung:	dissoziiert, einschichtige Verbände, wenig follikulär, einzelne Mikrofollikel.
Zellart:	Follikelepithelien, kubisch bis oval, mittelbreites, hellbasophiles Zytoplasma, meist unscharf begrenzt. 1 Kern, rund bis oval, fein granuliertes Chromatin, leichte Größenvarianz, Nucleolus klein oder fehlend.
Kolloid:	solitär (kleine schwarzblaue, lanzettförmige Partikel), diffus (wenig).
Untergrund:	klar, Blut.
Entzündungszellen:	keine (außer bei Regression)
Bindegewebselemente:	keine (außer bei Regression)

010 Euthyreote Struma parenchymatosa

Das Bild entspricht dem unter 001.

014 Struma colloides diffusa sive nodosa

Zellgehalt:	meist mittelgradig, z.T. niedrig.
Zellanordnung:	dissoziiert, Zellaggregate, einschichtige Verbände, wenig follikulär, kaum Mikrofollikel.
Zellart:	Follikelepithelien.
Kolloid:	vermehrt diffus, weniger solitär.
Entzündungszellen:	wenig Granulozyten und/oder Lymphozyten.
Bindegewebselemente:	vereinzelt metachromatische Bindegewebsfasern. Selten Fibroblasten oder Fibrozyten.

015 Struma colloides diffusa sive nodosa mit fokaler onkozytärer Metaplasie

Zellgehalt:	mittelgradig, z.T. niedrig.
Zellanordnung:	wie unter 014
Zellart:	1. Follikelepithelien (deutlich in der Überzahl). 2. Onkozyten (relativ wenige)
Kolloid:	wie unter 014
Entzündungszellen:	wie unter 014
Bindegewebselemente:	wie unter 014

016 Struma colloides diffusa sive nodosa mit regressiven Veränderungen

Zellgehalt:	mittelgradig, z.T. niedrig, selten hoch.
Zellanordnung:	wie unter 014

Zellart:	1. **Follikelepithelien**, z.T. mit den Zeichen der Regression: polyedrische bis bizarre Zellform bei unscharfer Begrenzung, hydropische Zytoplasmaaufhellung, Zytoplasmavakuolen, grobkröniger und strähnig-schaumiger Zytoplasmazerfall. Kerne t.T. nackt und pyknotisch, deutliche Kerngrößenvarianz, z.T. erhebliche Kernpolymorphie, gelegentlich prominenter Nucleolus. 2. **Schaumzellige Thyreomakrophagen** (mit oder ohne Pigment), zu Thyreomakrophagen transformierende Follikelepithelien.
Kolloid:	diffus (meist reichlich), wenig solitär
Entzündungszellen:	z. T. vermehrt neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, mehrkernige Fremdkörperriesenzellen.
Bindegewebselemente:	wie unter 014

017 Struma colloides diffusa sive nodosa mit regressiven Veränderungen und fokaler onkozytärer Metaplasie

Zellgehalt:	mittelgradig, selten hoch.
Zellanordnung:	wie unter 014
Zellart:	1. **Follikelepithelien** (überwiegen bei weitem) 2. **regressiv veränderte Follikelzellen** (meist wenige). 3. **Thyreomakrophagen** 4. **Onkozyten** (meist wenige)
Kolloid:	wie unter 016
Untergrund:	gelegentlich feinkörnige Eiweißniederschläge.
Entzündungszellen:	wie unter 016.
Bindegewebselemente:	wie unter 016.

020 Hyperthyreose

Zellgehalt:	meist zellreich (starke Variation)
Zellanordnung:	Verbände, z.T. follikulär, follikuläre Formationen, dissoziiert, Mikrofollikel.
Zellart:	1. **Follikelepithelien**, oft vergrößert und zylindrisch, Kerne etwas vergrößert, Größen- und Formvarianz. 2. **stimulierte Follikelepithelien**, meist zylindrisch, z.T. mit Randvakuolen und paravakuolärer Granulation. Kerne mit erheblicher Größen- und Formvarianz, gelegentlich feinkörnig hyperchromatisch, selten prominenter Nucleolus. 3. **Onkozyten** (gelegentlich)
Kolloid:	solitär (meist wenig)
Untergrund:	klar, Blut.
Entzündungszellen:	bei Regressionen.
Bindegewebselemente:	bei Regressionen.

040/041 Schilddrüsenzyste / Kolloidzyste

Zellgehalt:	meist gering, gelegentlich hoch (hoher Thyreophagozytengehalt)
Zellanordnung:	meist dissoziiert, kleine Aggregate, selten follikulär, vereinzelt einschichtige Verbände.
Zellart:	1. Follikelepithelien 2. Thyreomakrophagen (kaum Pigmentgranula), können auch fehlen)
Kolloid:	diffus, reichlich.
Untergrund:	klar, Blut. Gelegentlich feingranulärer Eiweißniederschlag.
Entzündungszellen:	gelegentlich neutrophile Granulozyten und Lymphozyten.
Bindegewebselemente:	selten.

042 Schilddrüsenzyste mit Einblutungen (sog. Schokoladenzyste)

Zellgehalt:	niedrig, z.T. hoch (je nach Thyreomakrophagengehalt)
Zellanordnung:	dissoziiert, Aggregate
Zellart:	1. Follikelepithelien (geringe Anzahl), z. T. mit Regressionszeichen 2. pigmentierte Thyreomakrophagen (meist reichlich) 3. pigmentfreie Thyreomakrophagen
Kolloid:	diffus, reichlich.
Untergrund:	meist klar, Blutelemente,z. T. etwas unsauber mit feinkörnigem Eiweißniederschlag
Entzündungszellen:	gelegentlich neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Fremdkörperriesenzellen (selten).
Bindegewebselemente:	selten.

043 Schilddrüsenzysten mit Einblutungen und fokaler onkozytärer Metaplasie

Zellgehalt:	niedrig, z.T. hoch (je nach Thyreomakrophagengehalt)
Zellanordnung:	dissoziiert, in Aggregaten
Zellart:	1. Follikelepithelien, z. T. mit Regressionszeichen 2. pigmentierte Thyreomakrophagen (meist reichlich) 3. pigmentfreie Thyreomakrophagen 4. Onkozyten (wenige)
Kolloid:	diffus, reichlich.
Untergrund:	gelegentlich feinkörniger Eiweißniederschlag, meist klar, Blutelemente
Entzündungszellen:	gelegentlich neutrophile Granulozyten, Lymphozyten und Fremdkörperriesenzellen (selten).
Bindegewebselemente:	selten.

051 Thyreoiditis suppurativa

Zellgehalt:	zellreich
Zellanordnung:	dissoziiert, in Aggregaten, follikulär (selten).
Zellart:	1. Follikelepithelien (Gehalt wechselnd), meistens mit den Zeichen der Regression. 2. regenerierende Follikelepithelien 3. Thyreomakrophagen, z.T. pigmentiert
Kolloid:	solitär, diffus.
Untergrund:	dichter homogener oder granulärer Eiweißniederschlag. Zelldetritus.
Entzündungszellen:	reichlich neutrophile Granulozyten, Histiozyten (wenige), mehrkernige Riesenzellen, wenige Plasmazellen (vermehrt in der abklingenden Phase), Lymphozyten (wenige).
Bindegewebselemente:	metachromatische Bindegewebsfasern, Fibroblasten und Fibrozyten (in der abklingenden Phase, wenig).

052 Thyreoiditis de Quervain

Zellgehalt:	zellreich (in früher Krankheitsphase), zellarm (in später Krankheitsphase).
Zellanordnung:	dissoziiert, Aggregate, follikulär (wenig), granulomähnliche Lagerung der Riesenzellen in kleinen Haufen.
Zellart:	1. Follikelepithelien (regressiv veränderte und regenerierende). 2. Epitheliale Riesenzellen
Kolloid:	solitär (z.T. von Riesenzellen umgeben), diffus
Untergrund:	Zelldetritus (besonders in zellreichem Punktat), Blut
Entzündungszellen:	Epitheloidzellen, Histiozyten, Fremdkörperriesenzellen, Lymphozyten (dominieren selten), neutrophile Granulozyten (wenige)
Bindegewebselemente:	metachromatische Bindegewebsfasern, Fibroblasten und Fibrozyten (wenig in zellreichen Punktaten, vermehrt in zellarmen Punktaten).

053 Lymphozytäre Thyreoiditis multifokal

Zellgehalt:	mittelgradig, z.T. zellreich (wechselnd je nach führender Schilddrüsenerkrankung).
Zellanordnung:	herdförmige Ansammlung von lymphatischen Zellen (neben den Zellen der primären Schilddrüsenerkrankung).
Zellart:	1. Follikelepithelien oder Zellen eines malignen Schilddrüsentumors (je nach primärer Organerkrankung, dominierend). 2. Lymphozyten 3. Plasmazellen 4. Zentroblasten und Zentrozyten (wenn Lymphfollikel mit Keimzentren vorhanden sind). 5. Kerntrümmermakrophagen (sog. Sternhimmelzellen,

	wenn Lymphfollikel mit Keimzentren vorhanden sind, wenige)
	6. Onkozyten (wenige)
Kolloid:	solitär und/oder diffus (Gehalt wechselt je nach Grunderkrankung)
Untergrund:	selten Zelldetritus
Entzündungszellen:	s. Zellart
Bindegewebselemente:	gelegentlich (je nach Primärerkrankung)

054 Lymphozytäre Thyreoiditis, hypertrophe Form (Hashimoto)

Zellgehalt:	zellreich (meistens)
Zellanordnung:	diffus mit herdförmigen Verdichtungen
	1. Lymphozyten (meist zahlreich, reife Formen überwiegen)
	2. Plasmazellen
	3. Zentroblasten (Zentrozyten, z.T. vermehrt)
	4. Immunoblasten
	5. Kerntrümmermakrophagen, wenige
	6. Follikelepithelien (Anzahl schwankt erheblich, oft mit Zeichen der Regression)
	7. Onkozyten (wenige, z.T. deutlich polymorph)
Kolloid:	meist solitär (Gehalt wechselt)
Untergrund:	Zelldetritus, filzartig
Entzündungszellen:	mehrkernige histiozytäre Riesenzellen (gelegentlich), weitere s. Zellart
Bindegewebselemente:	metachromatische Bindegewebsfasern, Fibroblasten, Fibrozyten (je nach Fibrosegrad)

055 Lymphozytäre Thyreoiditis, atrophe Form

Zellgehalt:	zellarm
Zellanordnung:	dissoziiert, Aggregate
Zellart:	1. Fibroblasten, Fibrozyten (wenige)
	2. Lymphozyten (wenige)
	3. Zentroblasten, Zentrozyten(wenige)
	4. regenerierende Follikelepithelien (wenige)
	5. Onkozyten (selten)
Kolloid:	solitär (wenig oder keines)
Untergrund:	Zelldetritus (selten)
Entzündungszellen:	s. unter Zellart
Bindegewebselemente:	Bindgewebsfasern, Fibroblasten, Fibrozyten (Gehalt wechselnd)

056 Riedel Struma

Zellgehalt:	meist niedrig
Zellanordnung:	dissoziiert, Aggregate
Zellart:	1. Fibroblasten (dominieren)
	2. Fibrozyten (wenige)
	3. Lymphozyten (Gehalt wechselt)

	4. **Follikelepithelzellen** (degenerierende und/oder regenerierende, meist wenige)
	5. **Onkozyten** (selten)
Kolloid:	solitär (wenig oder keines)
Untergrund:	Zelldetritus (gelegentlich)
Entzündungszellen:	s. unter Zellart
Bindegewebselemente:	vermehrt metachromatische Bindgewebsfasern. Weitere s. unter Zellart

061 Kleinfollikuläres Adenom

Zellgehalt:	hoch
Zellanordnung:	follikulär (dominiert), angedeutet follikulär, dissoziiert (reichlich), Aggregate (reichlich), Mikrofollikel (wechselnd viele)
Zellart:	**Follikelepithelzellen**
Kolloid:	solitär (meist wenig), freiliegend oder innerhalb follikulärer Formationen
Untergrund:	klar, Blut
Entzündungszellen:	selten
Bindegewebselemente:	keine

062 Kleinfollikuläres Adenom mit regressiven Veränderungen

Zellgehalt:	hoch
Zellanordnung:	follikulär (dominiert), angedeutet follikulär dissoziiert (reichlich), Aggregate (reichlich),
Zellart:	1. **Follikelepithelzellen** (dominierend), Z.T. mit den Zeichen der Regression
	2. **Thyreomakrophagen** (Gehalt wechselnd), z.T. mit blauschwarzen Pigmentgranula
	3. **nackte Follikelepithelzellkerne**
Kolloid:	solitär und/oder diffus (vermehrt)
Untergrund:	meist klar, gelegentlich granulärer Eiweißniederschlag, Blut
Entzündungszellen:	neutrophile Granulozyten und/oder Lymphozyten
Bindegewebselemente:	gelegentlich metachromatische Bindegewebsfasern, selten Bindegewebszellen

063 Kleinfollikuläres Adenom mit regressiven Veränderungen mit herdförmiger (fokaler) onkozytärer Metaplasie

Zellgehalt:	hoch
Zellanordnung:	follikulär (dominiert), angedeutet follikulär, dissoziiert, Aggregate
Zellart:	1. **Follikelepithelien** (dominierend), z.T. mit den Zeichen der Regression
	2. **Onkozyten** bzw. oxyphil differenzierte Follikelepithelien (Gehalt wechselt)
	3. **Thyreomakrophagen** (Gehalt wechselt), z.T. mit blauschwarzem Pigment

	4. nackte Follikelepithelzellkerne
Kolloid:	solitär, diffus (vermehrt)
Untergrund:	meist klar, gelegentlich granulärer Eiweißniederschlag.
Entzündungszellen:	neutrophile Granulozyten, Lymphozyten
Bindegewebselemente:	gelegentlich metachromatische Bindegewebsfasern, selten Bindegewebszellen

070 Onkozytom (oxyphiles Adenom)

Zellgehalt:	hoch
Zellanordnung:	dissoziiert (überwiegend), einschichtige Verbände, Aggregate, follikuläre Formationen (je nach Grundarchitektur des Tumors)
Zellart:	1. Onkozyten (dominieren massiv) 2. Follikelepithelien (nur wenige oder gar keine)
Kolloid:	solitär und/oder diffus
Untergrund:	klar, Blut
Entzündungszellen:	gelegentlich wenige
Bindegewebselemente:	keine

071 Onkozytom mit regressiven Veränderungen

Zellgehalt:	hoch bis mittelgradig
Zellanordnung:	dissoziiert, einschichtige Verbände, Aggregate, follikulär (je nach Grundarchitektur des Tumors).
Zellart:	1. Onkozyten (dominieren massiv), z.T. mit Regressionszeichen: Kernpyknose, Kern- und Zytoplasmavakuolen, Zellgrenzen verwaschen., 2. Nackte Onkozytenkerne, z.T. pyknotisch 3. Follikelepithelien (nur wenige oder gar keine), z.T. mit Regressionszeichen 4. Thyreomakrophagen (Gehalt wechselt), z.T. mit blauschwarzem Pigment
Kolloid:	solitär, diffus
Untergrund:	z.T. granulärer Eiweißniederschlag
Entzündungszellen:	gelegentlich neutrophile Granulozyten und Lymphozyten
Bindegewebselemente:	gelegentlich

081 Follikuläres Karzinom

Zellgehalt:	hoch
Zellanordnung:	follikulär (dominiert), z.T. mehrschichtige Zellverbände mit unregelmäßiger Kernlagung (bei schlechter Tumordifferenzierung), dissoziiert
Zellart:	1. gut differenzierte Follikelepithelien (dominieren bei gut differenzierten follikulären Karzinomen), gelegentlich prominenter Nukleolus. 2. weniger gut differenzierte Follikelepithelien (bei schlechter differenzierten follikulären Karzinomen), ovale bis polygonale Zellen, z.T. erheb-

liche Zellgrößenvarianz, Kerne bis mittelgradig polymorph, meist stark hyperchromatisch, oft erhebliche Kerngrößenvarianz, z.T. ein oder mehrere prominente Nukleoli, Kernlage exzentrisch.
3. nackte Kerne (bei Regression)
4. Thyreomakrophagen (bei Regression)

Kolloid: solitär (wenig).
Untergrund: z.T. Zelldetritus, granulärer Eiweißniederschlag
Entzündungszellen: neutrophile Granulozyten und Lymphozyten (insbesondere bei Regression)
Bindegewebselemente: wenig

082 Papilläres Karzinom

Zellgehalt: hoch
Zellanordnung: dissoziiert (dominiert), Aggregate, papillenförmige Verbände (charakteristisch, Gehalt wechselnd), ballenförmige Verbände (selten, charakteristisch), follikulär (Gehalt wechselt je nach Grundarchitektur des Tumors)
Zellart: 1. Tumorzelle: polygonal bei epidermoider Differenzierung, zylindrisch, oval, meist größer als Follikelepithelien, oft scharfe Zellgrenze, graublaues bis tiefblaues Zytoplasma. Kerne meist größer als Follikelepithelkerne, bis mittelgradige Kerngrößen- und Kernformvarianz, vereinzelt Riesenkerne, hyperchromatisch, gelegentlich mehrkernig, selten prominenter Nukleolus, häufig intranukleäre Einschlüsse (wichtiges Kriterium).
2. Hellzellige Tumorzelle: seltene Variante, helles, schaumiges Zytoplasma.
3. Onkozytäre Tumorzelle (seltene Variante), rauchgraues Zytoplasma
4. Nackte Tumorzellkerne (besonders bei Regression)
5. Pseudosiegelringzellen (regressiv veränderte Tumorzelle)
6. Thyreomakrophagen (bei Regression)

Kolloid: kugel- bis strahlenförmig mit Septierungen (charakteristisch, selten solitär).
Untergrund: homogenes Eiweiß, Zelldetritus, granulärer Eiweißniederschlag (bei Regression)
Entzündungszellen: histiozytäre mehrkernige Riesenzellen (Fremdkörpertyp, vereinzelt). Lymphozyten, neutrophile Granulozyten (insbesondere bei Regression).
Bindegewebselemente: gelegentlich, meist nur metachromatische Bindegewebsfasern.

084 Undifferenziertes Karzinom

Zellgehalt: hoch
Zellanordnung: dissoziiert (dominiert), Aggregate, z.T. mehrschichtige, unregelmäßige epitheliale Zellverbän-

	de.
Zellart:	1. spindelzelliger Typ: (dominierender Zelltyp), Zellform spindelig, längsoval, selten rund oder polygonal, mittelgradige Größenvarianz, hell- bis tiefblaues Zytoplasma. Kerne längsoval bis spindelig, vergrößert, z.T. erhebliche Größen- und Formvarianz, hyperchromatisches, grobscholliges Chromatin, z.T.prominente Nukleoli. 2. Riesenzelliger Typ (dominierender Zelltyp): Zellen vergrößert bis riesig (10- bis 20-fache von Follikelepithelien und mehr) erhebliche Formvarianz (rund bis polygonal). Ein- und Mehrkernigkeit, grobschollig, hyperchromatisch, erhebliche Größen- und Formvarianz der Kerne, prominente Nukleoli, z.T. exzentrische Kernlage. 3. Kleinzelliger Typ (dominierender Zelltyp): Zellform überwiegend rund bis oval, z.T. polygonal, Zytoplasma hellbasophil, Zellen vergrößert, vergrößerte Kerne, rund bis polygonal, oft nackte Kerne, grobschol liges, z.T. dichtes Chromatin, selten Nukleoli erkennbar. 4. Plattenepitheliale Zellen: gelegentlich, Zellform spindelig, Zytoplasma tiefblau. 5. Oxyphile Zellen: gelegentlich. 6. Typische Follikelepithelien: (Gehalt wechselt).
Kolloid:	selten
Untergrund:	häufig reichlich Zelldetritus, feinkörniger Eiweißniederschlag
Entzündungszellen:	neutrophile Granulozyten (meist vermehrt), wenige Lymphozyten, Makrophagen.
Bindegewebselemente:	selten

087 Medulläres Karzinom

Zellgehalt:	hoch
Zellanordnung:	dissoziiert (überwiegend), Aggregate (z.T. rosettenartig, kleine mehrschichtige unregelmäßige Zellverbände)
Zellart:	Tumorzelle: vergrößert, Zellform: rund, oval, polygonal, triangulär (charakteristisch) und spindelig. Wechselnd breiter, graubasophiler Zytoplasmaleib, azurophile Zytoplasmagranula (charakteristisch). Zellkern: rund bis oval, exzentrische Lage, mittelgradige Größen- und Formvarianz, hyperchromatisch, Zytoplasmaeinschlüsse, Doppel- und Mehrkernigkeit (häufig), Nukleolus selten prominent
Kolloid:	nein
Untergrund:	Amyloid: violette Partikel, wolkig strukturiert. Feingranuläre Eiweißniederschläge, Zelldetritus (gelegentlich).
Entzündungszellen:	selten
Bindegewebselemente:	selten.

089 **Onkozytäres (oxyphiles) Karzinom**
Merke: Kann zytologisch nicht eindeutig vom oxyphilen Adenom unterschieden werden.

Zellgehalt:	hoch
Zellanordnung:	dissoziiert (überwiegend), Aggregate, follikulär, papillär (je nach Architektur des Tumors)
Zellart:	Onkozyten: rundovale bis polygonale Zellform, breites graues Zytoplasma, scharf begrenzt, z.T. erhebliche Größenvarianz (je nach Differenzierungsgrad), Kerne: rund bis oval, oft vergrößert, z.T. deutliche Form- und Größenvarianz (insbesondere bei niedriger Differenzierung), gelegentlich hyperchromatisch, z.T. prominente Nukleoli, gehäuft Mehrkernigkeit.
Kolloid:	selten
Untergrund:	meist klar.
Entzündungszellen:	selten, Granulozyten.
Bindegewebselemente:	gelegentlich

121 **Metastase eines Plattenepithelkarzinoms**

Zellgehalt:	meist hoch
Zellart:	Tumorzelle (dominiert): runde, längsovale bis polygonale Zellform, Zytoplasma hellgrau bis tiefblau (Keratinisierung), scharfe Zellgrenze, Kerne meist vergrößert, z.T. hyperchromatisch, selten prominenter Nukleolus. 2. Follikelepithelien: (wechselnder Gehalt), z.T. mit Zeichen der Regression 3. Thyreomakrophagen: möglich
Kolloid:	selten, diffus und/oder solitär
Untergrund:	meist reichlich Zelldetritus, granulärer oder homogener Eiweißniederschlag.
Entzündungszellen:	meist reichlich neutrophile Granulozyten.
Bindegewebselemente:	selten

122 **Metastase eines Adenokarzinoms**

Zellgehalt:	oft hoch (wechselnd)
Zellanordnung:	dissoziiert, Aggregate, adenoide bzw. palisadenartige Verbände (bei Dickdarmtyp), kleine, mehrschichtige, unregelmäßig begrenzte Verbände (bei Mammatyp).
Zellart:	1. Dickdarmtyp: Zellform zylindrisch bis polygonal, hellblaues Zytoplasma. Kerne vergrößert, hyperchromatisch, polar gelagert, z.T. mit prominenten Nukleoli, nackte Kerne. 2. Mammatyp mit Schleimbildung: Zellform rundoval bis polygonal, Zellen deutlich größer als Follikelepithelien, erhebliche Größenvarianz, gelegentlich staubförmige rote Granula, z.T. große Schleimvakuolen (Siegelringzellen). Kerne poly-

	morph, hyperchromatisch und exzentrisch gelagert, intranukleäre Einschlüsse.
	3. Follikelepithelien
Kolloid:	selten, solitär und/oder diffus
Untergrund:	homogener, z.T. granulärer Eiweßniederschlag, gelegentlich Zelldetritus.
Entzündungszellen:	neutrophile Granulozyten (meist bei Zelldetritus)
Bindegewebselemente:	gelegentlich

124 Metastase eines großzelligen anaplastischen Karzinoms

Zellgehalt:	meist hoch
Zellanordnung:	dissoziiert, Aggregate
Zellart:	1. Tumorzelle: große bis riesige Zellen, Zellgrenze oft unscharf, ovale bis polygonale Zellform, graublaues Zytoplasma, große bis riesige Kerne, oval bis polymorph, deutliche Kerngrößenvarianz, große Nukleoli, grobschollige Hyperchromasie.
	2. Follikelepithelien
Kolloid:	solitär und/oder diffus (wenig oder keines)
Untergrund:	z.T. homogener oder granulärer Eiweißniederschlag, gelegentlich Zelldetritus.
Entzündungszellen:	neutrophile Granulozyten (bei Zelldetritus)
Bindegewebselemente:	gelegentlich.

125 Metastase eines Hypernephroms

Zellgehalt:	meist hoch
Zellanordnung:	kleine einschichtige Verbände, Aggregate, dissoziiert (wenig)
Zellart:	1. Tumorzelle: große ovale Zellen, scharfe Zellgrenze, sehr helles Zytoplasma, z.T. mit feiner Granula. Kerne wie Follikelepithelzellkerne, rundoval, geringe Größen- und Formvarianz.
	2. Follikelepithelien
Kolloid:	gelegentlich, solitär und/oder diffus
Untergrund:	meist klar, Blut
Entzündungszellen:	gelegentlich neutrophile Granulozyten
Bindegewebselemente:	gelegentlich.

151 SD-Punktat, keine pathologisch-anatomische Diagnose möglich

Es treten nur vereinzelt Schilddrüsenepithelzellen und Blut auf.

Anhang Nr. 3: Kodierschlüssel für die Felder 51-80 des Erhebungsbogens

Bezeichnung	Feld	Auswahlmöglichkeiten
Diagnose	51,52,53	siehe Diagnosenschlüssel
Z-Nr.	55 - 60	
Auswerter	61	0 - Scholman 1 - Pfannkuch 2 - Droese
Geschlecht	63	0 - keine Angabe 1 - weiblich 2 - männlich
Geb.Dat.	64 - 69	
Einsender	70	0 - keine Angabe 1 - Nuklearmedizin 2 - Medizinische Poliklink 3 - externer Einsender 4 - (intern; frei wählbar)
Art	71	1 - Ausstrich(e), 2 - ml Punktionsflüssigkeit
Menge	72,73	Menge numerisch
Lokalisation	74	0 - keine Angabe, 1 - oberen Pol des linken Lappens 2 - oberen Pol des rechten Lappens 3 - unteren Pol des linken Lappens 4 - unteren Pol des rechten Lappens 5 - Isthmus 6 - rechter Lappen 7 - linker Lappen
Datum	75 - 78	
Befunder	79	0 - (Prof.Dr.Blümcke) 1 - (Scholman) 2 - (Kretschmer) 3 - (Dr. Pfannkuch) 4 - (frei wählbar)
Reserve	80	1 - zusätzliche(s) Ausstriche/bzw. Punktat

H. Danksagung

Herrn Prof. Dr. S. Blümcke, meinem langjährigen Lehrer bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Ausbildung, die ich am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Charlottenburg erfahren durfte, für die Überlassung des Themas und für die stetige Ermutigung zur Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. F. Pfannkuch danke ich für die umfassende Betreuung der Arbeit, die sich aus der jahrelangen Zusammenarbeit über dem Gegenstand der Arbeit ableitet.

Herrn Dr. J. Iglesias-Rozas vom Institut für Neuropathologie des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin danke ich für seine Unterstützung und Beratung. Seine Anregungen waren für mich sehr wichtig.

Herr cand. med. Ch. Brinnel hat zu der Arbeit wesentlich beigetragen. Er hat die gesamte Programmierung beider Rechner durchgeführt. Dies war nur möglich aufgrund seines hohen fachlichen Sachverstandes als "Programmierer" und gleichzeitig als angehender Arzt. Ihm bin ich zu großem Dank verpflichtet, weil ohne seinen Einsatz die Verwirklichung der Ideen nicht möglich gewesen wäre.

Herrn Prof. Dr. M. Droese möchte ich an dieser Stelle vielmals dafür danken, daß er bereitwillig erlaubt hat, Fälle aus seiner Sammlung in unsere Auswertung einzubeziehen. Ihm verdanke ich die überwiegende Zahl der Fallbeispiele für maligne Veränderungen.

Frau B. Kraft bin ich doppelter Beziehung zu Dank verpflichtet. Sie hat einerseits weitgehend die Eingaben und Befundausdrucke über den Auswertungszeitraum besorgt, d.h. die Praktikabilität des Verfahrens geprüft und andererseits die Schreibarbeit des Manuskriptes übernommen.

I. Lebenslauf

Am 18. 2. 1942 wurde ich als zweiter Sohn der Eheleute Henricus Scholman und Frau Wanda, geb. Wolny in Duisburg-Beekerwerth geboren.

Von April 1948 bis März 1956 besuchte ich die römisch-katholische Volksschule in Duisburg-Beekerwerth.

Im April 1956 begann ich die Lehre als Betriebsschlosser bei der Hamborner Bergbau AG in Duisburg-Beekerwerth und schloß sie im April 1959 mit der Gesellenprüfung ab. Bis März 1963 war ich weiter bei der Firma tätig.

Von April 1963 bis Februar 1967 besuchte ich das Erzbischöfliche Abendgymnasium Collegium Marianum zu Neuß und schloß mit der Reifeprüfung ab.

Im April 1967 nahm ich das Studium der Psychologie an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster auf.

Im Oktober 1968 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. Nach der Ärztlichen Prüfung im März 1977 und einer einjährigen Medizinalassistentenzeit erhielt ich im August 1978 die Approbation als Arzt.

Seit dem 1.10.1978 bin ich Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Pathologie (Dir.: Prof. Dr. S. Blümcke) des Universitätsklinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin.

Am 29. Juni 1977 schloß ich die Ehe mit Agnes Henriette, geb. Albers. Wir haben drei Kinder: der Sohn Markus wurde am 24.5.1978, die Tochter Katharina am 17.10.1980 und die Tochter Theresia am 15.10.1983 geboren.